

ZUR MIKROSKOPISCHEN ANATOMIE DER THYROIDEA
BEI RATTE, MAUS, MEERSCHWEINCHEN
UND KANINCHEN

Eine vergleichende Literaturstudie

MARION INGRID BERGMANN

Disbui.
München
1987



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Tieranatomie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. F. Sinowatz

Arbeit angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. H.-G. Liebich

**ZUR MIKROSKOPISCHEN ANATOMIE DER THYROIDEA
BEI RATTE, MAUS, MEERSCHWEINCHEN UND
KANINCHEN**

- Eine vergleichende Literaturstudie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der
Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von

Marion Ingrid Bergmann
aus München

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen
Fakultät der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. H.-G. Liebich

Korreferent: Prof. Dr. Dr. habil. W. Ahne

Tag der Promotion: 24. Juli 1987

Für Martin

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I	<u>Einleitung</u>1
II	<u>Histologische Darstellungstechniken</u>2
III	<u>Embryologie</u>9
IV	<u>Topographische Anatomie der Thyroidea</u>11
V	<u>Allgemeine mikroskopische Anatomie der Thyroidea</u>
	1 T-Follikel (Thyroidea-Follikel).....15
	1.1 T-Follikelepithelzellen.....17
	1.2 P-(Parafollikuläre) Zellen.....19
	2 Ultimobranchiale Strukturen.....22
VI	<u>Endogene und exogene Beeinflussung der Thyroidea</u>24
VII	<u>Spezielle mikroskopische Anatomie der Thyroidea der Ratte</u>
	1 T-Follikel.....33
	1.1 T-Follikelepithelzellen.....38
	1.2 P-(Parafollikuläre) Zellen.....46
	2 Ultimobranchiale Strukturen.....64
	2.1 Ultimobranchialer Körper.....64
	2.2 Unreife Ultimobranchiale Strukturen.....66
	2.2.1 Große Follikel.....66
	2.2.2 Ultimobranchiale Stäbe.....67
	2.2.3 Ultimobranchiale Kanäle.....67
	2.3 Reife Ultimobranchiale Strukturen.....68
	2.3.1 Reife U-(ultimobranchiale) Follikel.....68
	2.3.2 S-(second kind) Kanäle.....73
	2.3.3 "Mixed" Follikel.....73
	2.4 Luminaler Inhalt der Ultimobranchialen Strukturen.....75

VIII	<u>Spezielle mikroskopische Anatomie der</u> <u>Thyroidea der Maus</u>	
	1 T-Follikel.....	77
	1.1 T-Follikelepithelzellen.....	81
	1.2 P-(Parafollikuläre) Zellen.....	87
	2 S-(second kind) Follikel.....	95
	2.1 "Ciliated"-Zellen.....	97
	2.2 T-Follikelepithelzellen	98
	2.3 P-(Parafollikuläre) Zellen.....	99
	2.4 AR-(agranuläre Retikulum) Zellen.....	100
	2.5 AU-(ultimobranhiale) Zellen	102
	2.6 Luminaler Inhalt des S-Follikels.....	103
IX	<u>Spezielle mikroskopische Anatomie der</u> <u>Thyroidea des Meerschweinchens</u>	
	1 T-Follikel.....	105
	1.1 T-Follikelepithelzellen.....	106
	1.2 P-(Parafollikuläre)- Zellen.....	109
	2 S-(second kind) Follikel.....	118
	2.1 oberer Teil des S-Follikels.....	120
	2.2 mittlerer Teil des S-Follikels.....	123
	2.3 unterer Teil des S-Follikels.....	133
	2.4 Luminaler Inhalt des S-Follikels.....	134
X	<u>Spezielle mikroskopische Anatomie der</u> <u>Thyroidea des Kaninchens</u>	
	1 T-Follikel.....	135
	1.1 T-Follikelepithelzellen.....	136
	1.2 P-(Parafollikuläre) Zellen.....	137
	2 Ultimobranhiale Strukturen.....	141
XI	<u>Diskussion.....</u>	142
XII	<u>Tabellarische Übersichten.....</u>	146
XIII	<u>Zusammenfassung.....</u>	165
XIV	<u>Summary.....</u>	167
XV	<u>Literaturverzeichnis.....</u>	169
XVI	<u>Abkürzungsverzeichnis</u>	197

Der heutige Kenntnisstand zur Struktur der Thyroidea beruht auf einer Vielzahl von Monographien und Einzeldarstellungen, die in ihren Ergebnissen nur zum Teil übereinstimmende Befunde dokumentieren. Dies gilt insbesondere für die vergleichende mikroskopisch-anatomische Betrachtung dieses Organs für die Labortiere Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen.

So zieht die Anwendung der unterschiedlichsten licht- und elektronenmikroskopischen Darstellungsverfahren, einschließlich der Immunhistochemie, eher eine zusätzliche Verwirrung der Einzeldaten nach sich, als durch modernste histologische Untersuchungsmethoden - selbst für die jeweilige Tierspezies - ein übereinstimmendes Bild zur Struktur der Schilddrüse entwickelt werden konnte.

Ziel der vorliegenden Literaturstudie sollte daher sein, eine Übersicht über anerkannte Erkenntnisse zur Morphologie der Thyroidea der genannten Labortiere zu erstellen. Darüber hinaus werden eine große Anzahl bislang weitverstreuter und oftmals schwer zugänglicher Einzelpublikationen in einer zusammenhängenden, kritischen Abhandlung betrachtet.

Die Thyroidea ist in ihrem Bau durch ein hohes Maß an morphologischer Heterogenität gekennzeichnet (NADLER et al., 1954; TRIANTAPHYLIDIS/VERNE, 1963; LOEWENSTEIN/WOLLMAN, 1973). Dies erfordert gerade für dieses endokrine Organ ein definiertes Vorgehen um zu vermeiden, daß morphologische Unterschiede durch unterschiedliche Techniken hervorgerufen und unrichtig interpretiert werden.

So ziehen die unterschiedlichen Fixierungs-, Einbettungs- und Färbemethoden tatsächlich unterschiedliche Einflüsse und damit maßgebliche Strukturveränderungen der organspezifischen Zellen nach sich (WELSCH et al., 1969; DENEFF et al., 1979; PENEL et al., 1982).

Der Umfang morphologischer Veränderungen im Schilddrüsengewebe unter verschiedenen experimentellen Bedingungen wurde von verschiedenen Autoren beschrieben (NADLER et al., 1954; LEVER/VLIJIM, 1955; KALISNIK, 1972; SEIBEL/KNIGGE, 1972; SIMON/DROZ, 1973; HERVEG/WOLLMAN, 1977). So führt die Fixation- und Einbettungskombination mit Glutaraldehyd-Epon zu größerer Schrumpfung als mit Bouin-Paraplast; Osmium-Nachfixierung reduziert jedoch das Schrumpfen des Organs. Nur in Glutaraldehyd und in Osmium fixierten Gewebe können die Follikel als spärlich angesehen werden (DENEFF et al., 1979).

1 Histologische Darstellungstechniken für das Lichtmikroskop

Für die lichtmikroskopischen Untersuchungen der Thyroidea kommen physikalische Fixierungsmethoden, die nur eine vorübergehende Fixierung des Gewebes bewirken, und

chemische Fixierungsmethoden, die dauerhaft konservierte Präparate liefern, zur Anwendung:

Gefriertrocknung

Native Thyroideagewebsproben werden bei - 196° C tiefgefroren. Das gefrorene Gewebwasser wird durch Evakuieren im Hochvakuum bei einer Temperatur von ca. - 45°C entfernt (FALCK et al., 1964; MELANDER et al., 1971; MIYAGAWA et al., 1982).

Perfusionsfixierung

Nach Allgemeinanästhesie (z.B. Nembutal[®] i.p.) wird die Thyroidea vom linken Ventrikel des Herzens aus mit Fixationslösung unter Druck durchspült (EKHOLM/ERICSON, 1968; BLÄHSER/SCHNORR, 1971; KIRKEBY/ZELANDER, 1979; MIYAGAWA et al., 1982; SINGH/VILLENENUE, 1982).

Immersionsfixierung

Die Thyroidea wird sofort nach Entnahme aus dem Organismus in eine Fixationslösung eingelegt. Als Immersionsfixationsmedien kommen zur Anwendung:

- Calcium-Formol-Lösung (JUHL, 1981 a,b)
- Bouin's Fixation (JACOBS, 1958; ISLER et al., 1968; SOLCIA/SAMPIETRO, 1968; VELICKY, 1971a, b; CALVERT, 1975; MALENDOWICZ/MAJCHRZAK, 1981; GORBUNOVA, 1981).

Die Einbettung fixierter und entwässerter Gewebsstücke erfolgt üblicherweise in Paraffin bzw. in Kunstharzen oder in Paraplast (ISLER et al., 1968; DENEFF et al., 1979; PENEL et al., 1982; Mc MILLAN, 1985).



Folgende physiko-chemische Färbungen, die im allgemeinen auf Elektronenadsorptions- und Grenzflächenadsorptionsvorgängen beruhen, kommen für die Thyroidea in Betracht:

- Hämatoxylin-Eosin (JACOBS, 1958; ISLER et al., 1968, VELICKY, 1971a, b; LUPULESCU, 1972; MALENDOWICZ/MAJCHRZAK, 1981)
- Silberimprägnierung (ISLER et al., 1968; DE GRANDI, 1970; PETKO, 1975)
- Grimelius Silberimprägnierung (GRIMELIUS, 1968; SAWICKI/BAJKO, 1974; SAWICKI, 1975)
- Manocchios Methode (MANOCCHIO, 1960, 1964)
- 2% Toluidin-Blau (SOLCIA/SAMPIETRO, 1968; SAWICKI, 1970; DENEFF et al., 1979)
- Färbung mit 1:9 Dimethyl-Methylen-Blau (PETKO, 1974a; SAWICKI, 1975)
- Aldehydfuchsin-Trichrom (VELICKY, 1971b)
- HCl-Blei-Hämatoxylin (SOLCIA et al., 1969; FREUND/FISCHER, 1976)

2 Darstellungstechniken für histochemische Studien mit dem Lichtmikroskop

Histochemische Nachweise beruhen auf chemischen Bindungen zwischen Farbstoffen und bestimmten Molekülgruppen im Gewebe. Zum Nachweis bestimmter Kohlenhydrate im S-Follikel der Thyroidea wird beispielsweise die PAS-Reaktion angewandt (VELICKY, 1971 a, b; CALVERT, 1975; PETKO, 1975).

Bei den enzymhistochemischen Methoden wird die Aktivität der Enzyme nachgewiesen. Es handelt sich um eine indirekte Nachweismethode. Spezifische Methoden um die verschiedenen Enzyme in der Thyroidea nachzuweisen:

- Succinat-Dehydrogenase (SAWICKI/ KUCZYNSKI, 1977)
- α -Glycerophosphat-Dehydrogenase (BIROV, 1971)
- Saure Phosphatase (PEARSE, 1966)
- unspezifische Esterase (HOLT/WHITHERS, 1958; PEARSE, 1968; KIRKEBY, 1976)
- unspezifische Cholinesterase (KARNOVSKY/ROOTS, 1964; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967)

3 Fluoreszenz-Mikroskopie

Das Thyroideagewebe wird mit verdünnten Lösungen fluoreszierender Farbstoffe versetzt (Induzierte Fluoreszenz oder Sekundärfluoreszenz). Die Untersuchung wird mit Hilfe eines Fluoreszenz-Mikroskops durchgeführt (FALCK, 1962; FALCK et al., 1964; LARSON et al., 1966; CORRODI/JONSSON, 1967; MELANDER et al., 1971).

4 Autoradiographie

Die Autoradiographie wird sowohl in der Lichtmikroskopie als auch in der Elektronenmikroskopie eingesetzt. Radioaktiv markiertes Jod (^{123}J) wird intracardial oder intraperitoneal injiziert ($20\mu\text{ Ci }^{123}\text{J}$ nach CALVERT, 1975). Der Einbau des ^{123}J erfolgt stets in das Thyreoglobulin und reichert sich nach einer definierten Inkubationszeit in bestimmten Gewebsstrukturen (T-Follikel-epithelzellen, Kolloid) an (RITZEN et al., 1965;

EKHOLM/SMEDS, 1966; GERSHON/ROOS, 1966; ERICSON, 1968; CALVERT, 1975).

5 Immunhistochemische Methoden

Dieses Verfahren beruht auf den immunologischen Eigenschaften der Proteine wie Calcitonin und Somatostatin, als Antigene zu wirken. Die zu untersuchenden Gewebsschnitte werden mit den verschiedenen Antisera inkubiert. Am Ort der nachzuweisenden Substanz kommt es zur Antigen-Antikörper-Reaktion (FREUND/FISCHER, 1976; ZELANDER/KIRKEBY, 1977). Man unterscheidet immunzytochemische Methoden mit nicht markierten und mit markierten Antikörpern. Zur Anwendung kommt die direkte Immunfluoreszenztechnik, bei der die Antikörper mit Fluoreszenzfarbstoffen (z.B. Fluoresceinisothiocyanat) markiert sind (FALCK/OWMAN, 1965; MELANDER et al., 1971; PEARSE/POLAK, 1971; VAN NOORDEN et al., 1977). Calcitonin wird auch mit nicht markierten Antikörpern, Peroxidase-Anti-Peroxidase Komplexen (PAP-Technik) und der Protein-A-Gold Immuncytochemischen Technik nachgewiesen (STERNBERGER, 1974; ZABEL, 1982, 1983, 1984; Mc MILLAN, 1985).

6 Histologische Darstellungstechnik für das Elektronenmikroskop

Zu den physikalischen Fixationsmethoden gehört das beschleunigte Abkühlen des Thyroideagewebes auf sehr niedrige Temperaturen ($-96,5^{\circ}\text{C}$), um jegliche Kristallisation zu vermeiden. Danach wird das Gewebe durch Gefriersubstitution (z.B. mit Aceton) oder durch Sublimation des Wassers im Vakuum dehydriert (MELANDER et al., 1971).

Die chemischen Fixationsmethoden, die bei der Thyroidea zur Anwendung kommen, gleichen denen, die in der Lichtmikroskopie gebräuchlich sind (Perfusion und Immersion). Da das elektronenmikroskopische Bild durch Absorption von Elektronen an bestimmten Strukturelementen zustande kommt, steigt die Elektronenabsorption mit dem Atomgewicht der Fixations- oder nachträglich eingebrachter Kontrastsubstanzen an. So sind Osmiumsäurefixierungen wesentlich kontrastreicher als Aldehydfixationen, sie ziehen jedoch die bekannten Strukturschädigungen nach sich. Weitere Bedeutung kommen dem pH-Wert, der Temperatur und der Osmolarität des Fixationsgemisches zu.

Es kommen folgende Fixationslösungen zu Anwendung:

- 1-2 % Osmiumsäure (BRAUNSTEINER et al., 1953; EKHOLM/ERICSON, 1968; WELSCH et al., 1969; VELICKY, 1971a,b; SINGH/VILLENENUE, 1982)
- Glutaraldehyd (2-3%) in Phosphat-Puffer (pH=7,4) und nachfixiert mit 1% gepufferten OsO_4 -Lösung (CALVERT, 1975; PENEL et al., 1982; ZABEL, 1984)
- Glutaraldehyd (4,2%) in 0,1 molaren Millonig's Phosphatpuffer (NEVE/WOLLMAN, 1971, 1972)
- Glutaraldehyd (2,5%) in 0,1 M Cacodylate-Puffer mit 0,04% CaCl_2 (DENEFF et al., 1979).
- Glutaraldehyd (6,25%) mit 0,1 M Natrium-Cacodylat-Puffer (pH 7,2) (BLÄHNER/SCHNORR, 1971, 1972)
- Fixation mit Millonig's Fluidum nachfixiert mit 2% OsO_4 -Lösung in Millonig's Puffer (NEVE/WOLLMAN, 1971, 1972; LUPULESCU, 1972; KRUPP, 1983)
- Karnovsky's Fixierung (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a,b)

Nach der Fixierung erfolgt die Dehydration durch eine Reihe unterschiedlich konzentrierter, in aufsteigender Reihe angeordnete, Alkohole.

Die fixierten und dehydrierten Gewebeteile können in verschiedenen Medien eingebettet werden. Epoxidharze (Araldit, Epon, Vestopal) sind auch für die Thyroidea zur Herstellung von Ultradünnschnitten gut geeignet (LUFT, 1961; NEVE/WOLLMAN, 1972; CALVERT, 1975; KIRKEBY/ZELANDER, 1979; ZABEL, 1984).

Die Kontrastierung der Ultradünnschnitte kann nach folgenden Verfahren durchgeführt werden:

- Uranyl-Azetat und Bleizitrat (REYNOLDS, 1963; SATO et al., 1966; EKHOLM/SMEDS, 1966; BLÄHSER/SCHNORR, 1972; NEVE/WOLLMAN, 1972; KRUPP, 1983; ZABEL, 1984)
- Bleioxyd (KARNOVSKY/ROOTS, 1964; REYNOLDS, 1963)
- 1% Toluidin-Blau und 1% Borat (CALVERT, 1975; LUTTERMANN/BÖCKER, 1982)

7 Histometrie/Morphometrie

Bei der Histometrie wird die quantitative Zusammensetzung des Gewebes untersucht. Die Vermessung der Gewebe und Zellen wird mit definierten Meßmethoden und unter Zuhilfenahme von statistischen Berechnungen vorgenommen. ZABEL (1984) führt seine Untersuchungen an der Thyroidea mit dem MOP-2 (Kontron) Semiautomatic Analyser durch.

Die Thyroidea von Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen schließt Zellpopulationen ein, die sowohl von der medianen Thyroidanlage als auch vom Ultimobranchialen Körper abstammen (KLAPPER, 1946; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; WOLLMAN/NEVE, 1971a,b; ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

Die mediane Thyroidanlage entwickelt sich als solide Sprossung aus dem Mundbodenentoderm, mit dem sie durch den Ductus thyreoglossus zunächst in Verbindung steht. Durch Proliferation ihrer seitlichen Anteile entstehen zwei laterale Lappen, die median über einen Isthmus verbunden sind. Später vereinigt sich branchiogenes Gewebe der 3. (Kaninchen, Meerschweinchen) bzw 4. (Ratte, Maus) Schlundtasche beiderseits mit den seitlichen Anteilen der medianen Thyroidanlage und kann 10-15 % des Thyroideagewebes ausmachen (ROGERS, 1927; SUGIYAMA, 1942; BOYD, 1964; PEARSE/CARVALHEIRA, 1967; WOLLMANN/HILFER, 1977, 1978).

Dieser "zweifache" embryonale Ursprung der Thyroidea wurde schon früh vermutet und bei Ratte (ROGERS, 1927; FELDMAN et al., 1961), Maus (CRISAN, 1935; SUGIJAMA, 1942) und Meerschweinchen (KLAPPER, 1946) festgehalten. Der Beweis, daß die Thyroidea einen ultimobranchialen Beitrag enthält wurde erst durch histologische und histochemische Studien bei der Maus (SATO et al., 1966), der Ratte (ISHIKAWA, 1965; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967, 1968; ROTHER, 1970; KIRKEBY et al., 1973) und beim Kaninchen (DUMONT, 1956), bzw. durch Transplantations-Experimente fetaler Schilddrüsenanlagen bei Ratte und Maus (WOLLMAN/HILFER, 1977, 1978) erbracht.

Während sich von der medianen Thyroidanlage nur die T-Follikelepithelzellen ableiten, bleiben Teile des Ultimobranchialen Körpers als P-Zellen und als Ultimobranchiale Strukturen im adulten Tier nachweisbar (ISHIKAWA, 1965; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; COTECHIN/ROE, 1967; PEARSE/CARVALHEIRA, 1967; STOECKEL/PORTE, 1970; NEVE/WOLLMAN, 1971; WOLLMAN/NEVE, 1971a,b; CHRISTOV et al., 1973; CALVERT, 1975; ZELANDER/KIRKEBY, 1977, WOLLMAN/HILFER, 1977, 1978).

In Folge des unterschiedlichen Ursprungs ist auch das histologische Bild der Thyroidea nicht einheitlich (PETKO, 1975).

Die topographisch-anatomische Lage der Thyroidea von Ratte, Maus, Kaninchen und Meerschweinchen ist prinzipiell gleich (EICKHOFF, 1958). Die beiden Thyroidealappen liegen seitlich in Höhe des Kehlkopfes, und sind ventral von dem dünnen M. sternothyreoideus bzw. lateral vom M. longus colli bedeckt (ISLER et al., 1968; HEBEL/STROMBERG, 1986).

Bei der Ratte liegen die beiden Thyroidalappen ventrolateral des 4. bzw 5. Trachealringes und sind durch einen Isthmus verbunden, der etwa in Höhe des 3.-4. Trachealringes liegt (SMITH/CALHOUN, 1968). Die rosa dreieckigen oder rhombischen Lappen sind bei der Ratte 3,9-5,5 mm lang und 2,0-3,0 mm breit (BABER et al., 1962; ISLER et al., 1968; HEBEL/STROMBERG, 1986).

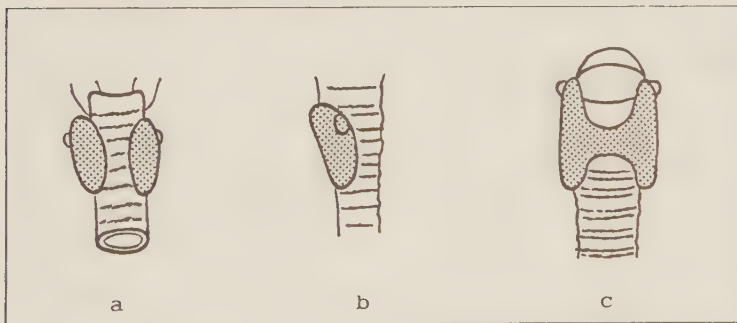


Abb.01: Thyroidea und Parathyroidea der Ratte nach GREENE (1959) und ROWETT (1968). Dorsale (a), rechte laterale (b) und ventrale (c) Ansicht.

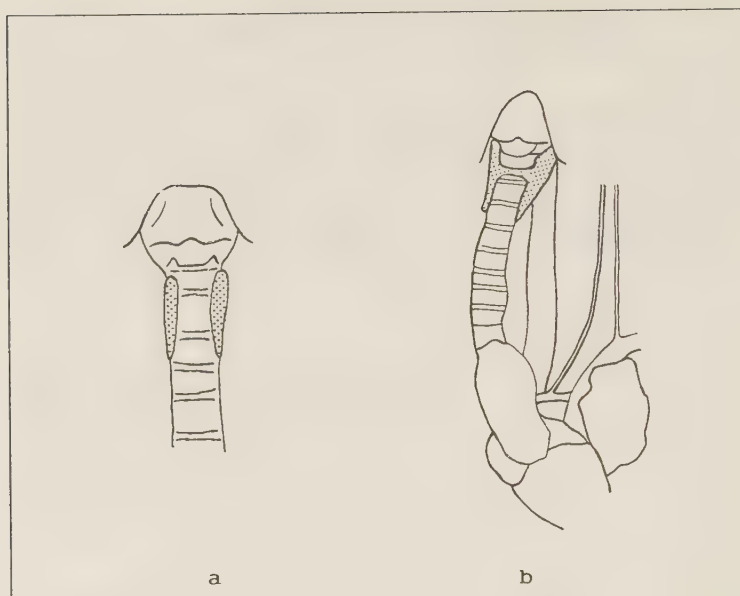


Abb.02: Thyroidea der Maus nach GUDE et al. (1982).
Dorsale (a) und ventro-laterale (b) Ansicht .

Die Thyroidea der Maus ist ein mehr gedrungener ovaler (COOK, 1965), bei Kaninchen und Meerschweinchen ein platter ausgestreckter Körper von annähernder H-Form (KOLMER, 1931; EICKHOFF, 1958). Die Breite der Thyroidealappen des Kaninchens beträgt ca. 1,5 mm pro Lappen (LUPULESCU, 1972).

Während EICKHOFF (1958) bei seinen Untersuchungen an Ratte, Maus, Kaninchen und Meerschweinchen den Isthmus fast immer vorfand, beschreiben HEBEL/STROMBERG (1986), daß nur bei 50% der untersuchten Ratten morphologisch

ein Isthmus gefunden werden kann. Während BARGMANN (1939) den Isthmus bei Ratte und Maus als bindegewebig bezeichnet, können EICKHOFF/SCHÜMMELFEDER (1956) bei allen untersuchten Ratten Vitalfluoreszenzbeobachtungen im Schilddrüsengewebe vornehmen. Das Kaninchen besitzt einen drüsigen Isthmus, der nach LUPULESCU (1972) ca. 0,5 cm breit ist.

Das durchschnittliche Gewicht der Thyroidea beträgt bei männlichen Ratten $18,6 \text{ mg} \pm 0,4$ und bei weiblichen Ratten $14,9 \text{ mg} \pm 0,6$ (MALENDOWICZ, 1977). REMINGTON/WELCH (1937) geben das Gewicht der Thyroidea einer adulten Ratte in Relation zum Körpergewicht mit ca. $7,5 \text{ mg}/100\text{g}$ Körpergewicht an. HEBEL/STROMBERG (1986) können keine Differenz zwischen männlichen und weiblichen Tieren feststellen und geben einen durchschnittlichen Wert von $32,0 \text{ mg}$ pro Tier an. Das Gewicht von 7 Monate alten Mäusen gibt STUDER et al. (1978) mit $4,94 \text{ mg} \pm 0,65$ pro Tier an. Dies entspricht einem relativen Thyroideagewicht von $1,06 \pm 0,13 \text{ mg}/10\text{g}$ Körpergewicht. Das Thyroideagewicht adulter Kaninchen wird von LUPULESCU (1972) mit $120 \text{ mg} \pm 8,2$ angegeben. EICKHOFF (1958) berichtet über die Beziehung von Thyroideagewicht zu Körpergewicht und hält fest, daß vor allem bei Meerschweinchen und Kaninchen während der Wachstumsperiode mit zunehmenden Körpergewicht auch eine Zunahme des Gewichtes der Thyroidea erfolgt.

Die Thyroidea bei Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen ist von einer äußeren Kapsel aus lockerem Bindegewebe und einer inneren Kapsel aus fibroelastischem Bindegewebe umhüllt. Von der Capsula fibrosa dringen bindegewebige Septen in die Thyroidea ein und teilen sie in Lobuli von unterschiedlicher Größe und irregulärer Gestalt (ERMANS et al., 1972, BAKER et al., 1979).

Die Septen führen reichlich Blut- und Lymphgefäße sowie vegetative Nervenfasern heran (WETZEL et al., 1965, GUDE ET AL., 1982).

Diese Lobuli, die noch weiter durch feinere Septen unterteilt sind, enthalten dicht nebeneinander liegende kugelige, ovoide oder polygonale Follikel. Diese können nochmals unvollständig durch bindegewebige Septen verschiedener Breite getrennt sein (COOK, 1965, GUDE et al., 1982; HEBEL/STROMBERG, 1986).

V ALLGEMEINE MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DER
 THYROIDEA

1 T-FOLLIKEL

Synonyma: Schilddrüsen-Follikel
 Thyroidea-Follikel
 "usual follicle"

Die T-Follikel sind die morphologischen und funktionellen Einheiten der Thyroidea (NEVE/WOLLMAN, 1971). Die Wand der charakteristischen, kugelschalenartig gestalteten T-Follikel wird von einem unterschiedlich hohen einschichtigen Epithel gebildet.

Funktion:

Die Thyroidea-follikel dienen der temporären Speicherung des Kolloids. An die Trägersubstanz (Thyreoglobulin) ist Thyroxin und Trijodthyronin gebunden.

Morphologie:

Die Morphologie ändert sich im Laufe des Lebens und ist vom funktionellen Status der Thyroidea abhängig. Auf ultrastrukturelle Modifikationen der Thyroidea, die auf endogenen und/oder exogenen Einflüssen beruhen, wird im Kapitel VI (Endogene und exogene Beeinflussung der Thyroidea - morphologische und funktionelle Folgen) hingewiesen.

Die Größe der einzelnen Follikel spiegelt ihre sekretorische Aktivität wieder. Aktive Follikel sind klein und haben einen geringen Kolloidgehalt. Entsprechend der

verstärkt ablaufenden Hormonsynthese ist das Epithel hochprismatisch. Inaktive Follikel sind vergrößert, ausgedehnt und haben aufgrund des in ihnen gestapelten Kolloids flach an die Basalmembran gedrückte Epithelzellen (ERMANS et al., 1972; PANTIC, 1974).

Das Epithel der T-Follikel setzt sich aus T-Follikel-epithelzellen und P-Zellen zusammen. Letztere stehen in keinem Fall mit dem Lumen in direktem Kontakt. Um die gesamte Außenfläche des T-Follikels zieht eine Basalmembran (WETZEL et al., 1965, ERICSON/ENGSTRÖM, 1978).

Gestalt und Inhalt des Lumens:

Das Lumen der T-Follikel ist im allgemeinen oval gestaltet, mit steigender Aktivität wird es unregelmäßig und manchmal so eng, daß die Mikrovilli der einen Seite mit denen der anderen Seite zusammenstoßen (ZELIGES/WOLLMAN, 1981).

Das Lumen ist mit homogenen Kolloid angefüllt. Bei der Untersuchung mit dem Phasenkontrast-Mikroskop erscheint das Kolloid als homogene Masse von gelantinös-homogener Konsistenz (WISSIG, 1960). Die Dichte des Kolloids ist variabel. Während in den größeren Follikeln das Kolloid meist dichter ist, sinkt mit der Stimulierung der Thyroidea die Dichte und Konzentration des Kolloids (PANTIC, 1974).

Durch biochemische und autoradiographische Studien, wird gezeigt, daß das Kolloid spezifisch in die Synthese und das Speichern von Thyreoglobulin einbezogen ist (WISSIG, 1960). Das unterschiedliche Muster der Proteine, die Zusammensetzung und Konzentration des Kolloids werden als Maßstab für den unterschiedlichen Funktionsstatus der Zelle betrachtet (LOEWENSTEIN/WOLLMAN, 1973; WOLLMAN, 1980).

1.1 T-FOLLIKELEPITHELZELLE

Synonyma: Hauptzelle
Thyreocyt

Funktion:

Die T-Follikelepithelzellen sind für die Bildung der Thyroidhormone verantwortlich. Sie synthetisieren einen Glycoproteinkomplex (Thyreoglobulin), den sie per Exozytose ins Follikellumen entlassen (NADLER et al., 1962). Sie akkumulieren Jod und transportieren es vom Blut ins Follikellumen, in dem das Thyreoglobulin jodiert wird. Die jodierten Thyreoglobulinmoleküle werden im Follikellumen gespeichert und bilden in ihrer Gesamtheit das Kolloid. Durch die Aktion der apikalen Pseudopodien des apikalen Plasmalemmas wird das gespeicherte jodierte Thyreoglobulin von den Follikelepithelzellen in Form von endozytotischen Vesikeln und Kolloidtröpfchen reabsorbiert (WETZEL et al., 1965; EKHOLM/SMEDS, 1966; SELJELID et al., 1970; NUNEZ, 1971; ERICSON, 1983). Die intrazellulären Kolloidtröpfchen fusionieren mit Lysosomen, die Thyroidhormone werden frei und ins Blut abgegeben (BAKER et al., 1979).

Zellgrenzen der T-Follikelepithelzelle

Das basale Plasmalemm ist frei von Verbindungskomplexen (WOLLMAN, 1980). Die Stärke der Fältelung des basalen Plasmalemmas korreliert eng mit der Zellaktivität (PANTIC, 1974; WOLLMAN, 1980). DAVID (1967) berichtet über Einfältelungen im basalen Plasmalemm, die bis zum Nukleus reichen können.

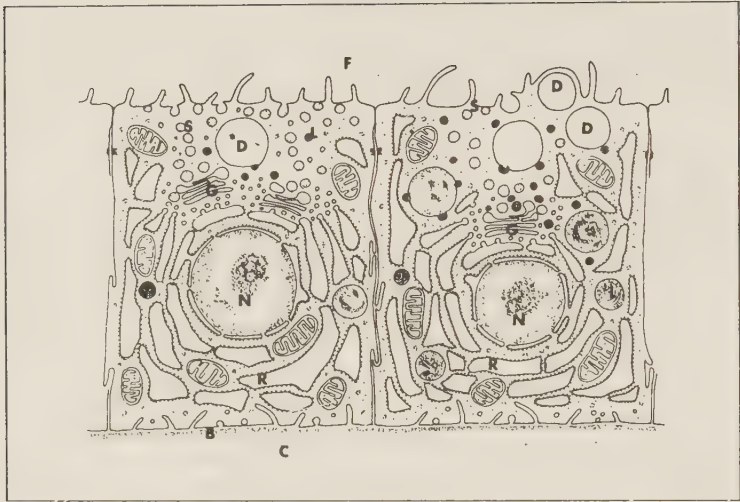


Abb.03: Schematische Darstellung von zwei T-Follikel-epithelzellen, aus FUJITA (1975). (B) basales Plasmalemm, (C) Bindegewebsspalt, (D) reabsorbiertes Kolloid, (E) Endothelzelle einer Kapillare, (F) T-Follikellumen, (G) Golgi-Apparat, (L) Lysosomen, (N) Nukleus, (R) rauhes Endoplasmatisches Retikulum.

Zwischen benachbarten Follikel-epithelzellen kommt es zu Einstülpungen des lateralen Plasmalemm, die besonders deutlich in der stimulierten Drüse sind (PANTIC, 1974). Junktionale Komplexe übernehmen die Aufgabe, den engen Oberflächenkontakt von zwei benachbarten Follikel-epithelzellen zu gewährleisten (NEVE/WOLLMAN, 1971). Diese Verbindungskomplexe verschließen den Interzellularspalt in Richtung Lumen und setzen sich aus folgen-

den "Einheiten" zusammen: einer Zonula occludens (tight junction), einem Nexus (gap junction), einer Zonula adherens (intermediate junction), Desmosomen (Haftplatte, Macula adherens) und einer "septa junction" (FARQUHAR/PALADE, 1963; LOEWENSTEIN/WOLLMAN, 1970; NUNEZ, 1971; PANTIC, 1974; BERNSTEIN/WOLLMAN, 1975; TICE et al., 1976). Die Ausdehnung, das Erscheinungsbild und der Grad der Modifikation der Verbindungskomplexe variiert von Zelle zu Zelle. Der Grad ihrer Entwicklung und ihre ultrastrukturellen Merkmale sind eng mit dem Funktionszustand der Thyroidea verknüpft (TICE et al., 1976). Das apikale Plasmalemm bildet Mikrovilli aus, deren Anzahl, Länge und Durchmesser variabel und vom Funktionszustand der Zelle abhängig sind. Mikrovilli können sehr schnell in Anzahl und Länge zunehmen, sie können sich auch verzweigen und sind in die Endocytose der stimulierten Follikelepithelzellen involviert (WETZEL/WOLLMAN, 1969).

1.2 P- (PARAFOLLIKULÄRE) ZELLEN

Die P-Zellen werden nach zytochemischen und ultrastrukturellen Kriterien als zweiter epithelialer Zelltyp der T-Follikel angesehen.

Bis zur Entdeckung des Calcitonins (COPP et al., 1962) konnten sich die Wissenschaftler nicht auf einen Namen und eine Definition der Morphologie der heutigen P-Zelle einigen. Auch heute ist die Terminologie, die für die P-Zellen der Thyroidea benutzt wird, nach wie vor nicht einheitlich (YOUNG, 1981). Die heute meist gebräuchlichen Bezeichnungen sind "Parafollikuläre Zelle", "P-Zelle", "Light-cell" und "C-Zelle" (YOUNG, 1981).

Synonyma:

"mitochondrien-rich-cells"	(SEECOF,	1927)
"parafollicular cells"	(NONIDEZ,	1932)
"clear cells"	(ZECHEL,	1933)
"interfollikular cells"	(BAILLIF,	1937)
neurohormonale Zellen	(SUNDER-PLASSMANN,	1939)
interstitielle Zellen	(BARGMANN,	1939)
"argyrophilic cells"	(SANDRITTER/KLEIN,	1954)
Ascany-Zellen	(LUDWIG,	1954)
"Light-cells"	(STUX et al.,	1961)
Makrothyreocyten	(LUCIANO/REALE,	1964)
C-Zellen	(PEARSE,	1966)

Die P-Zellen kommen sowohl in T-Follikeln als auch in den ultimobranchialen Strukturen vor. Sie haben im follikulären Epithel, innerhalb der follikulären Basalmembran, eine konstante Position. Die P-Zellen haben keinen Kontakt zum Follikellumen, sondern sind immer durch Zytoplasmaausläufer der Follikelepithelzellen von diesem getrennt.

Funktion:

Die P-Zellen besitzen eine eigene sekretorische Aktivität. Sie produzieren und speichern Polypeptidhormone - primär Calcitonin aber auch Somatostatin - . Die Hormone werden in den zytoplasmatischen Granula gespeichert und bei Bedarf ins Blut abgegeben (MATSUZAWA/KUROSUMI, 1967; EKHOLM/ERICSON, 1968; ROHR/HASLER, 1968; LIETZ/ZIPPEL, 1969; NANBA/FUJITA, 1969; LIETZ, 1971). Weiterhin haben die P-Zellen die Fähigkeit bestimmte biogene Amine (Dopamin und Serotonin) zu synthetisieren und zu speichern (FALCK et al., 1964; LARSON et al., 1966; OWMAN/SUNDLER, 1968; SOLCIA/SAMPIETRO, 1968; GERSHON/

NUNEZ, 1970). Es ist bewiesen, daß die gespeicherten Amine in Beziehung zu den Sekretionsgranula stehen (JAIM-ETCHEVERRY/ZIEHER, 1968; ERICSON, 1970). Die Amine sind in den Sekretionsmechanismus der Polypeptidhormone involviert (KALINA/PEARSE, 1971; HAKANSON et al., 1971).

Morphologie:

Die runden oder ovoiden P-Zellen haben stets ein größeres Volumen und ein helleres Zytoplasma als die T-Follikel-epithelzellen. Das basale Plasmalemm der P-Zelle hat über mehr oder weniger lange Strecken enge Verbindung zur basalen Follikelmembran.

Die charakteristischen Organellen der P-Zellen sind die zahlreichen osmiophilen Granula. Sie haben unterschiedliche Elektronendichte und einem Durchmesser von 100-200 nm. (WISSIG, 1963; AZZALI, 1968; EKHOLM/ERICSON, 1968; STOECKEL/PORTE, 1970).

Identifikation der P-Zellen:

Histologische Routinemethoden sind für die Identifizierung von P-Zellen nicht geeignet. Bevor jedoch spezifische Methoden entwickelt werden konnten, kam es zu teilweise widersprüchlichen Aussagen bei der Beschreibung der P-Zellen, in Bezug auf Verteilung, Lage, Anzahl und Gestalt (LIETZ/ZIPPEL, 1969). Durch selektive histologische Färbungen (FREUND/FISCHER, 1976), enzym-histochemische Nachweise (SWARUP/DAS, 1978), Immunofluoreszenztechniken (BUSSOLATI/PEARSE, 1967; KRACHT et al., 1968) und zytoimmunochemische Studien (DE GRANDI et al., 1971; KALINA/PEARSE, 1971; SAWICKI, 1975) können die P-Zellen identifiziert werden.

In der Thyroidea von Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen werden neben den T-Follikeln, die den größten Teil des Thyroideaparenchyms ausmachen auch ultimobanchiale Strukturen beschrieben.

Die ultimobanchialen Strukturen stellen sich tierartlich unterschiedlich dar. Während bei der Ratte hauptsächlich der "TYP DER SQUAMÖSEN ZYSTE" gefunden wird, liegt im Thyroideaparenchym von Maus und Meerschweinchen ein "TYP FOLLIKELE MIT HETEROGENER ZELLPOPULATION".

2.1 "TYP DER SQUAMÖSEN ZYSTE"

Es liegen mehrere einzelne oder in Gruppen auftretende, unterschiedlich gestaltete Strukturen (U-Follikel, S-Kanäle, "mixed" Follikel) vor. Sie sind von einem mehrschichtigen squamösen Epithel begrenzt und besitzen in ihrem Lumen heterogenes Material (VAN DYKE, 1944; AXELRAD/LEBLOND, 1955; ISHIKAWA, 1965; CALVERT/ISLER, 1970; WOLLMAN/NEVE, 1971a,b; NEVE/WOLLMAN, 1971; CALVERT, 1972 a,b, 1975; KRUPP, 1972; CHRISTOV et al., 1973; PETKO, 1975; SAWRUP/DAS, 1978).

2.2 "TYP FOLLIKELE MIT HETEROGENER ZELLPOPULATION"

Es liegt ein großes System von untereinander verbundenen Strukturen vor, die weit ausgedehnt und sowohl mit kolloidartigen als auch zellulären Material angefüllt sind (GORBMAN, 1947; SATO et al., 1966; CORDIER, 1976; KETELBANT-BALASSE/NEVE, 1976; WOLLMAN/HILFER, 1978;

ZELANDER/KIRKEBY, 1977, 1978a; KIRKEBY/ZELANDER, 1979; JUHL, 1981a,b).

Synonyma:

ultimobranchial body	(WATZKA,	1933;
	VAN DYKE,	1959)
thyroglossal duct	(DUMONT,	1956)
unusual follicle	(WOLLMAN et al.,	1964)
ultimobranchial cyst	(SATO et al.,	1966)
second system of follicle	(WETZEL/WOLLMAN,	1969)
3. epitheliale Komponente	(CALVERT/ISLER,	1970)
2. Art von Follikel	(WOLLMAN/NEVE,	1971)
second kind of thyroid follicle	(WOLLMAN/NEVE,	1971)
S-Follikel	(KIRKEBY,	1976;
	JUHL,	1981)

Die Ultimobranchialen Strukturen setzen sich tierartlich unterschiedlich aus mehreren verschiedenen Zelltypen zusammen. Während die reifen U-Follikel der Ratte aus basale und apikale U-Zellen gebildet werden, werden in den "mixed" Follikeln der Ratte (KRUPP/FRINK, 1974; CALVERT, 1975) sowie in der S-Follikeln von Maus (CALVERT/ISLER, 1970, WOLLMAN/HILFER, 1978) und Meer-schweinchen (WELSCH et al., 1969) neben weiteren Zelltypen auch T-Follikelepithel- und P-Zellen nachge-wiesen.

ENDOGENE UND EXOGENE BEEINFLUSSUNG DER
THYROIDEA - MORPHOLOGISCHE UND FUNKTIONELLE
FOLGEN

Die Thyroidea ist von vorgeschalteten zentralen und gleich- oder nebengeschalteten peripheren Organen abhängig. Zusätzlich unterliegt das Strukturbild der Thyroidea funktionellen Schwankungen, die von exogenen Faktoren verursacht werden.

Hypothalamus

Der Hypothalamus als extrathyroidales Kontrollsystem spielt eine Rolle in der Produktion von "Realising-" und "Inhibiting Factors". TRH (Thyreotropin-Releasing-Hormon), ein Tripeptid wird im Hypothalamus synthetisiert. Der Effekt dieses Hormons liegt in der TSH-Freisetzung und -Synthese. Die Zellen des Nukleus Paraventricularis und die des Nukleus Ventromedialis scheinen von allen hypothalamischen Kernen die größte Sensitivität gegenüber Thyroidhormonen zu besitzen (PANTIC, 1974).

Synthetisches TRH steigert die Sekretion von TSH (Thyroid-stimulierendes Hormon) wie mit Hilfe von Radioimmunassays bei der Ratte und Maus gezeigt werden kann (AZIZI et al., 1974; YEE/WILBUR, 1978). Die T-Follikel-epithelzellen zeigen deutliche ultrastrukturelle Wandlungen. Zuerst treten dichte Vesikel mit einem Durchmesser von 200 nm im apikalen Zytoplasma auf, danach werden große Kolloidtröpfchen und Pseudopodien an der luminalen Oberfläche gesehen. Die Pseudopodien wachsen in der Anzahl und die apikal liegenden Lysosomen verschmelzen mit den Kolloidtröpfchen. Die Zisternen des Endoplasmatischen Retikulums weiten sich und der Golgi-

Apparat ist sehr deutlich entwickelt (OKINO et al., 1979). Der Quotient des Lumendurchmessers und der Follikel­epithelhöhe ist in TRH stimulierten Tieren geringer als in Kontrolltieren. Die ansteigende Aktivität der T-Follikel­epithelzelle wird durch die Kolloidreabsorption ausgedrückt (SHIROZU, 1981).

Hypophyse

Die Hypophyse hat neben anderen innersekretorischen Organen den größten Einfluß auf die Thyroidea. Das von der Hypophyse produzierte oder im Experiment verabreichte TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon) ist der primäre Regulator der T-Follikel­epithelzelle und bewirkt eine histologisch sichtbare Aktivierung der Thyroidea bei den Labortieren (BRAUNSTEINER et al., 1953; WISSIG, 1963; WETZEL et al., 1965; SELJELID, 1967a,b,c; BOGUTH/FRENZEL, 1966; LUPULESCU/PETROVICI, 1968; FUJITA/SUEMASA, 1968; COPP et al., 1969; SELJELID/ NAKKEN, 1968; TONOUE et al., 1970; ERICSON/ENGSTRÖM, 1978). Kurz nach TSH-Injektion wird die Anzahl der exocytotischen Vesikel reduziert. Es werden Pseudopodien entwickelt, die neben wenigen freien Ribosomen keine anderen Zellorganellen enthalten. Die Zahl der Kolloidtröpfchen steigt, die Lysosomen bewegen sich von basal nach apikal und es werden Fusionen der Lysosomen mit den Kolloidtröpfchen beobachtet (SHIROZU, 1981).

LUTTERMANN (1982) konnte beim Meerschweinchen durch TSH-Gaben eine drastische Verkleinerung (bis 75 Vol.%) der Follikellumina verursachen. Die Höhe des Follikel­epithels wächst an, die apikale Plasmamembran zeigt numerische Zunahme und Verlängerung der Mikrovilli.

Während AZZALI (1968) über deutliche ultrastrukturelle Änderungen der P-Zellen der Maus nach TSH-Gabe berichtet, werden bei der Ratte keine morphologischen Verän-

derungen der P-Zellen nach TSH-Injektion gesehen (DE ROBERTIS, 1949; STUX et al., 1961; TASHIRO, 1964; ISLER et al., 1968; BLÄHSER/SCHNORR, 1971, 1972).

YOSHIMURA et al., (1962) berichten, daß P-Zellen nach längere Gabe von TSH verschwinden, THOMPSON et al. (1962) dagegen, daß die Anzahl der P-Zellen in der Ratten-Schilddrüse um mehr als den Faktor 3 ansteigt. LESS (1970) bestätigt diese Angaben beim Kaninchen. Ein hoher TSH-Gehalt ist mit ansteigender P-Zellzahl, ein niedriger TSH-Gehalt mit einer sinkenden P-Zellzahl verbunden.

Hypophysektomie

Ultrastrukturelle Veränderungen nach Hypophysektomie werden bei Ratte, Maus und Meerschweinchen beschrieben (BRAUNSTEINER et al., 1953; DEMPSEY/PETERSON, 1955; WETZEL et al., 1965; BOGUTH/FRENZEL, 1966; SELJELID, 1967a; LUPULESCU/PETROVICI, 1968; FUJITA/SUEMASA, 1968; PANTIC, 1974). Es kommt zur Atrophie der T-Follikelepithelzellen (MATSUZAWA, 1966). Ihr Durchmesser verkleinert sich und der Nukleus flacht ab. Bei der Ratte werden 20-30 Tage nach Hypophysektomie keine Sekretgranula und keine Kolloidtröpfchen gesehen. Die Elemente des Endoplasmatischen Retikulums sind nur noch spärlich vorhanden und der supranukleär gelegene Golgi-Apparat ist sehr klein. Die zytoplasmatische Matrix ist elektronendicht und besitzt viele freie Ribosomen. Es werden nur wenige Mitochondrien und selten Lysosomen gesehen (FUJITA/SUEMASA, 1968; TICE/CREVELING, 1975; ERICSON/ENGSTRÖM, 1978).

Hypophysenektomie bewirkt initial, daß der Blut-Calcium-Spiegel ansteigt. Es kommt zur Hypercalcaemie, die keine morphologischen Änderungen der P-Zellen bewirkt (MATSUZAWA, 1966; MATSUZAWA/KUROSUMI, 1967; KAMEDA et

al., 1974b) bzw. zu einer deutlichen Stimulation der P-Zellen führt (DE GRANDI et al., 1971). Die P-Zellen werden hyperplastisch und hyperfunktionell. Ihre Anzahl nimmt zu und ihre sekretorische Aktivität steigt. Es werden zahlreiche verlängerte Mitochondrien und ein Anstieg der Ribosomen-Population beschrieben. Der Golgi-Apparat und das Endoplasmatische Retikulum werden sehr deutlich (STUX et al., 1961; THOMPSON et al., 1962; YOSHIMURA et al., 1962; YOUNG/LEBLOND, 1963; FOSTER et al., 1964; CHAN/BELANGER, 1969).

Thyreoidea - Hormone

Ein hoher Thyroidhormon-Spiegel bewirkt über negatives "feed-back" die Hemmung von TRH- und TSH- Ausschüttung (YAMEDA et al., 1961). Es kommt zur Involution der T-Follikelepithelzelle. Nach Behandlung der Ratte mit T_4 (Thyroxin) werden ähnliche strukturelle Wandlungen wie nach Hypophysektomie beschrieben (PANTIC, 1974). Es sind keine Pseudopodien und PAS-positiven, zytoplasmatischen Einschlüsse (Kolloidtröpfchen und Mikropinocytotische Vesikel) zu sehen. Das apikale Zytoplasma wird von einer einzigen Vesikelart beherrscht. Sie haben dichten Inhalt und einen Durchmesser von $0,15 \mu m$ (BJÖRKMANN et al., 1974, 1976; ERICSON/ENGSTRÖM, 1978).

Jod

Ein Anstieg der Plasma-Jod-Konzentration führt zu einer temporären Blockade der T_3 - (Trijodthyronin) und T_4 - (Thyroxin) Synthese und Freigabe. WOLLMAN/REED (1959) stellen nach Jodgabe keine morphologischen Veränderungen bei der Ratte fest. Werden jedoch die morphometrischen Parameter der T-Follikelepithelzellen gegenübergestellt (Penel et al., 1982), zeigt sich, daß die

Schilddrüsen von Kontrolltieren aktivere Strukturbilder besitzen. Diese morphometrischen Ergebnisse bestätigen die von SADDOK et al. (1978) bei der Maus aufgestellten biochemischen Daten. Die Gabe von Jod führt über den gesteigerten Knochenstoffwechsel zu einer Volumenzunahme der P-Zellen (BASTIANI/SIMON, 1977).

Die Rolle des Jod-Mangels bei der Genese des Kropfes ist bei Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen untersucht worden (AXELRAND/LEBLOND, 1955; GREER/ROCKIE, 1969). Bei Ratten wird nach Jod-Mangel-Diät eine Hyperplasie der Thyroidea festgestellt (GREER et al., 1967; BEAUMONT, 1985). Die Höhe des Follikelepithels kann um das Dreifache ansteigen. Zu Beginn besitzen die aktiven Follikelepithelzellen eine große Zahl Kolloidtröpfchen und die Zisternen des Endoplasmatischen Retikulums sind dilatiert. Die Höhe der T-Follikelepithelzellen beträgt im Durchschnitt 13,03 μm , es werden aber auch Zellhöhen von über 25 μm angegeben (PANTIC, 1974). Die Fähigkeit der Follikelepithelzellen radioaktives Jod zu konzentrieren nimmt mit zunehmender Hyperplasie ab, die metabolischen Prozesse ruhen und es werden nur geringe Mengen biologisch aktiver Hormone sekretiert. Dies führt zu einer vermehrten TSH-Ausschüttung. BLÄHSER/KRAUS (1972) und BEAUMONT (1985) stellen nach Jod-Mangel-Diät eine Stimulierung der P-Zellen fest. Aber auch nach zusätzlicher Verabreichung von Jod kommt es zu lichtmikroskopisch gleichartigen Reaktionen. Es liegen hier zwei verschiedene Mechanismen zugrunde. Durch Jodmangel wird ein Absinken des Knochenumsatzes und eine erhöhte Speicherung von Calcitonin in den Granula der P-Zellen bewirkt. Es kommt zum Bild der aktivierten P-Zelle und Zellvolumenzunahme durch "Speicherungseffekt". Bei erhöhtem Jod-Spiegel kommt es zum "Aktivierungseffekt".

In den Struma von Tieren, die jodarm ernährt wurden, werden besonders viele P-Zellen gefunden (AXELRAND/LEBLOND, 1955; ISLER et al., 1959; PENG et al., 1975). Solche Gewebe enthalten eine höhere Konzentration an Calcitonin (PENG et al., 1975).

Hypercalcämie

Der primäre sekretorische Stimulus für P-Zellen ist ein hoher Blut-Calcium-Spiegel. Eine experimentelle Hypercalcämie kann ausgelöst werden durch:

- a. Verabreichung von Calcium
- b. Verabreichung von Parathormon
- c. Verabreichung von Vitamin D

Die biochemische Daten zeigen, daß es nach experimenteller Hypercalcämie zu einer Abnahme des Calcitonin gehaltes der Schilddrüse kommt (GITTES et al., 1968). Auch histologisch wird dieser Effekt deutlich. Akute Hypercalcämie verursacht eine Hypertrophie der P-Zellen und der mittlere Zellkerndurchmesser nimmt im Sinne einer funktionellen Kernschwellung bei Ratte und Meerschweinchen zu (KRACHT et al., 1968; ROSZKIEWICZ, 1974; ZABEL, 1983). Der Umfang des Endoplasmatischen Retikulums und des Golgi-Apparates wächst. In der Nähe des Golgi-Apparates werden neu gebildete Prosekretgranula gesehen. Die Anzahl der freien Ribosomen steigt an (ERICSON, 1968; STACHURA et al., 1970; ZABEL, 1983). Es findet eine deutliche Degranulation statt (FOSTER et al., 1964; MATSUZAWA, 1966; PEARSE, 1966; MATSUZAWA/KUROSUMI, 1967; ERICSON, 1968; ROHR/HASLER, 1968; ALTENÄHR/LIETZ, 1970; LIETZ, 1971; DÖRRENHAUS et al., 1971; MELANDER et al., 1971; CHRISTOV et al., 1972; ZABEL, 1984). Es kommt zu einer Verminderung der Argy-

rophilie, der Metachromasie und der enzymatischen Färbungen (VELICKY, 1971b; MIETKIEWSKI et al., 1973; ROSZKIEWICZ, 1974) sowie zum Ansteigen der mitotischen Aktivität (KAMEDA, 1971). LUPULESCU (1972) bestätigt diese Ergebnisse für das Kaninchen.

In einigen Fällen führt die chronische Hypercalcämie zur Bildung von adenomähnlichen Knötchen oder zu einer Degeneration der P-Zellen (LIETZ, 1971; KAMEDA, 1974a; ROSZKIEWICZ, 1974; ROSZKIEWICZ/ROSKIEWICZ, 1974).

Umweltfaktoren

Die Ultrastruktur wird wesentlich auch von Umweltfaktoren (Jahreszeit, Temperatur, Licht, Ernährung, geographische Lage) verändert. Schwankungen der Stoffwechselintensität des Gesamtorganismus, die im Wechsel der Jahreszeiten auftreten entsprechen bestimmten strukturellen Wandlungen der Thyroidea. Diese Faktoren nehmen über die Nerven-Zentren Einfluß auf die TSH-Sekretion (DUCOMMUN et al., 1967).

Im Herbst und Winter kommt es zu einer Gewichtserhöhung der Thyroidea. Auch im Experiment führt Kälte zu einer Aktivierung der Thyroidea bei Ratte, Maus und Meer-schweinchen (BAILLIF, 1937). CADOT et al. (1969) beobachtet ein Ansteigen der TSH-Freisetzung gefolgt von erhöhter T_3 - und T_4 - Sekretion, bei adulten Ratten, die eine Woche lang 5 °C ausgesetzt werden. Werden die Tiere über einen längeren Zeitraum der kälteren Umgebung ausgesetzt, wird kein Unterschied zu Kontrolltieren festgestellt (FISHER/ODELL, 1969).

Die P-Zellen zeigen Hyperplasie (KRSTIC/BUCHER, 1971) und ein Ansteigen der Mitoserate (KAISLING/BUCHER, 1973, 1974). Bei kälteexponierten Tieren sind die Granula der P-Zellen im allgemeinen zahlreicher und größer, als bei Tieren, die unter normalen Laborbedingun-

gen gehalten werden. Mit steigender Temperatur kommt es bei Maus, Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen zu einem Absinken der Organaktivität (PANTIC, 1974).

Licht wirkt über das Hypothalamische-Hypophysiale-System auf die Thyroidea stimulierend. Bei "normaler" Lichtbestrahlung kommt es zu Aktivitätsbildern (JALLAGES/ASSENMACHER 1972). Kontinuierliches Licht bewirkt eine Reduzierung des Thyroideagewichtes, der Reaktionsbereitschaft gegenüber Thyroxin und der Aufnahme von radioaktiv markierten Jod (^{123}J) bei Ratte und Maus. Kontinuierliche Dunkelheit bewirkt ein Ansteigen des Thyroideagewichtes, der Reaktionsbereitschaft gegenüber Thyroxin und der Aufnahme von radioaktivmarkierten Jod (PUNTRIANO/MEITES, 1951).

Die Umweltfaktoren allein sind jedoch nicht ausschlaggebend, zusätzlich wird das individuelle strukturelle Bild der Thyroidea von genetischen Faktoren, der Konstitution und dem Alter der Tiere beeinflusst.

Geschlecht

Es besteht eine synergistische Beziehung zwischen den Keimdrüsen und der Thyroidea. COTECHIN/ROE (1967) stellen bei ihren Untersuchungen an Mäusen fest, daß weibliche Tiere eine relativ schwerere Thyroidea als männliche Tiere besitzen. Bei aktiven Keimdrüsen, ist auch die Aktivität der Thyroidea gesteigert und umgekehrt. Nach Entfernung der Ovarien kommt es beim Meerschweinchen zu keinem Effekt, während es bei Maus und Ratte zur Aktivierung der Thyroidea kommt (BARGMANN, 1939). Nach subkutaner Injektion von 1-2 μg Östradiolbenzoat kommt es zur Aktivierung der Thyroidea. Die östrogenen Hormone wirken selbst nur schwach, sie verstärken aber bemerkenswert die Wirkung der thyreotropen Hormons

(TSH), d.h. Östradiolbenzoat hat synergistischen Einfluß auf die TSH-Wirkung (BOGUTH/FRENZEL, 1966).

Konstitution

Die Konstitution der Tiere ist ein weiterer wichtiger Faktor. Das strukturelle Bild der Thyroidea von Stallkaninchen ist geringeren Schwankungen unterworfen, als das der Wildkaninchen. Riesenkaninchen haben häufiger Ruhebilder als kleinere Rassen. Der Einfluß der Rassen geht hier ineinander über, eine Abgrenzung ist ebenso schwierig wie die Definition der Konstitution (EICKHOFF, 1958). Nicht nur Gewicht der Thyroidea, sondern auch Epithelhöhe können mit der Rasse variieren. SILBERBERG/SILBERBERG (1954) stellten fest, daß DBA-Mäuse ein durchschnittlich höheres Epithel als C₅₇ - Mäuse besitzen.

Alter

Die Altersveränderungen der Thyroidea offenbaren sich in Veränderungen der Follikelgröße, die mit zunehmenden Alter ansteigt. Junge Tiere haben eine aktivere Thyroidea als ältere Tiere. Bei der Ratte ist die Aktivität in der Jugend und der Geschlechtsreife so stark, daß sie durch thyreotropes Hormon nicht zu steigern ist (EICKHOFF, 1958). Die Beobachtung der Abnahme des Follikel-epithels und der Anstieg des Durchmessers der Thyroidfollikel, durch Zunahme der Kolloidmenge, mit zunehmenden Alter ist ein weiterer Hinweis, daß die Aktivität der Thyroidea mit zunehmenden Alter abnimmt. Adulte Ratten sekretieren weniger Thyroxin als juvenile Tiere (GORBUNOVA, 1981). STUDER et al. (1978) und TAMURA et al. (1981) kommen zum gleichen Ergebnis bei der Maus.

VII SPEZIELLE MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DER THYROIDEA DER RATTE

1 T-FOLLIKEL DER RATTE

Die Thyroidea wird von zahlreichen Follikeln verschiedener Größe gebildet, die die funktionalen Einheiten der Thyroidea darstellen (PENEL et al., 1982). Jeder Follikel hat die gleiche Basisstruktur mit einer einschichtigen Zelllage, die das Lumen mit dem darin befindlichen Kolloid begrenzt (WOLLMAN, 1980; GREEN/PETERSEN, 1981).

Die Zahl der Follikel steigt während der Embryogenese bis zur Geschlechtsreife stark an. NADLER et al. (1954) und NADLER/LEBLOND (1955) schätzen die Anzahl der Follikel bei der jungen Ratte auf ca. 100 000.

Geschlechtsunterschiede:

Während GRUNT/CUNNINGHAM (1965) keine Geschlechtsunterschiede in der Morphologie der Thyroidea feststellen, beschreiben NOWAK et al. (1969), bei männlichen Ratten eine größere Höhe der T-Follikelepithelzellen als bei weiblichen Tieren. MALENDOWICZ (1977) bestätigt die Ergebnisse von NOWAK et al. (1969) mit Hilfe der Morphometrie. In männlichen Ratten ist die Volumenfraktion des Thyroidea-Epithels größer, die Kolloidfraktion jedoch geringer als in weiblichen Tieren. Der Epithel/Kolloid-Quotient ist daher in männlichen Ratten höher als in weiblichen (MALENDOWICZ, 1977).

Das Körpergewicht männlicher Ratten ist höher als das von weiblichen Tieren gleichen Alters. Ähnliche Unterschiede werden beim Vergleich des absoluten Thyroideagewichtes gesehen. Das relative Gewicht der Thyroidea ist jedoch in weiblichen Ratten höher (MALENDOWICZ, 1977).

	männlich	weiblich
Körpergewicht (g)	306 $\pm$ 2,0	172 $\pm$ 2,0
Thyroideagewicht (mg)	18,6 $\pm$ 0,4	14,9 $\pm$ 0,6
rel. Thyroideagewicht (mg/100g)	6,09 $\pm$ 0,1	8,68 $\pm$ 0,3
Höhe der Follikelzellen (μ m)	11,38 $\pm$ 0,06	8,99 $\pm$ 0,05

Tabelle 01: Vergleich von Körpergewicht, Thyroideagewicht, relativen Thyroideagewicht und Höhe der T-Follikelepithelzellen von männlichen und weiblichen Ratten (MALENDOWICZ, 1977).

MALENDOWICZ/MAJCHRZAK (1981) stellen fest, das sich die Unterschiede in der Morphologie der Thyroidea bei männlichen und weiblichen Tieren im Verlauf der postnatalen Ontogenese entwickeln. Bis zum 42. Tag post natum sind keine geschlechtsspezifischen Unterschiede feststellbar. Zum Zeitpunkt der sexuellen Reife zwischen 42. und 49. Tag, treten jedoch Diskrepanzen auf. Die morphologischen Unterschiede in der Struktur werden vom stimulierenden Effekt des Testosteron hervorgerufen. Östradiol hat keinen Effekt auf die morphologischen Parameter (MALENDOWICZ, 1977).

Morphologie:

Die Gestalt der T-Follikel ist im allgemeinen oval oder rund (YAGIZAWA, 1956; WISSIG, 1960; HANSEN/SKAARING, 1973; FUJITA, 1975; PENEL/SIMON, 1976; PENEL et al., 1982, HEBEL/STROMBERG, 1986).

Das Volumen der T-Follikel wächst mit zunehmenden Alter und variiert mit dem Funktionszustand (WOLLMAN, 1980). Grundsätzlich werden zwei T-Follikel-Populationen unterschieden (YAGIZAWA, 1956; LOEWENSTEIN/WOLLMAN, 1970; WOLLMAN, 1980). Diese unterscheiden sich durch Größe, Verteilung, Lage und Jod-Turnover. Zentral gelegene Follikel sind kleiner und haben einen Durchmesser von 120 μm . Sie geben ihr Jod schneller ab als die peripher oder nahe dem Isthmus gelegenen T-Follikel (CALVERT, 1975). Peripher liegende T-Follikel sind größer und besitzen einen Durchmesser von 270 μm (HEBEL/STROMBERG, 1986). Der durchschnittliche Durchmesser der T-Follikel wird wie folgt angegeben: 48 - 120 μm (KOLMER, 1931), 68,15 $\mu\text{m} \pm 3,18$ (OKINO et al., 1979), 15 bis mehrere 100 μm (WOLLMAN, 1980), ca. 59,6 μm (GREEN/PETERSEN, 1981), 52,61 $\mu\text{m} \pm 2,1$ (PENEL et al., 1982). Die Verteilung der Follikelgröße ist von besonderem Interesse, da aufgrund der Follikelgröße der Jod-Turnover und die Aktivität der Drüse bestimmt werden kann (WOLLMAN, 1980).

Morphometrie:

Parameter	T-Follikel
Anzahl	29698 $\pm$ 1622
Durchmesser	52,61 $\pm$ 2.1 μm
Volumen	76253 $\pm$ 9130 μm^3

Tabelle 02: Parameter der T-Follikel der Ratte nach
PENEL et al. (1982)

Der gesamte T-Follikel wird von einer ca. 400 Å breiten Basalmembran umgeben. Sie zieht von einer Zelle zur nächsten und liegt dem basalen Plasmalemm der Follikel-epithelzellen bzw. dem der P-Zellen eng an (WISSIG, 1960). ISLER et al. (1968) zeigen, durch ihre dreidimensionale Darstellung und durch Anwendung der PAS-Technik, daß zwischen zwei benachbarten Follikeln die basale Membran nicht immer vorhanden ist. Obgleich jeder T-Follikel mit einen oder mehreren Nachbarfollikeln verknüpft sein kann, behält er seine Individualität. Er besitzt eigene Follikel-epithelzellen und ein eigenes Lumen. ISLER et al. (1968) vermuten, daß die ganze Thyroidea aus einer einzigen Gruppe von miteinander verbundenen Follikeln besteht. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen von PENEL et al. (1982) bestätigen, daß die Epithelien zweier benachbarter Follikel deutlich individualisiert sind und im allgemeinen durch eine Basalmembran und ein kapilläres Netzwerk getrennt sind. In einigen Fällen liegen jedoch die epithelialen Zellen benachbarter Follikel ohne trennende Basalmembran nebeneinander.

Mit zunehmender Kolloidmasse wächst der Durchmesser der T-Follikel, die Höhe der T-Follikelepithelzellen nimmt ab (BOGUTH/FRENZEL, 1966).

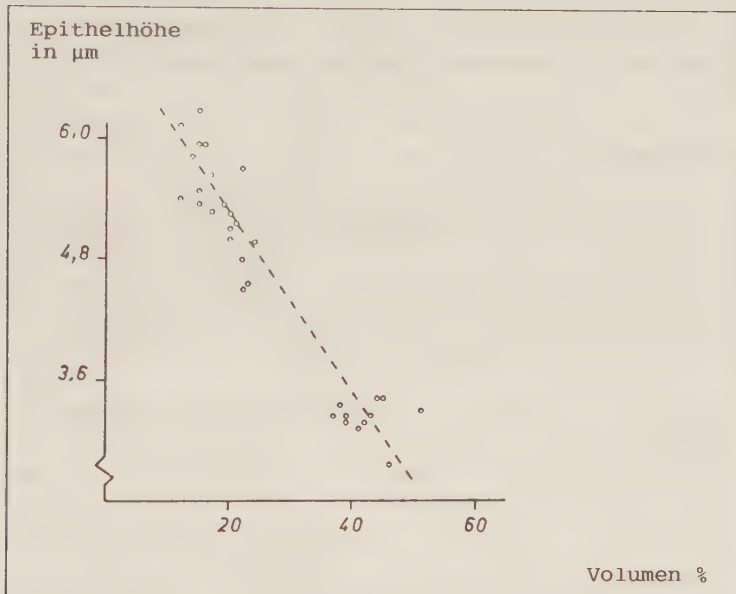


Abb. 04: Beziehung zwischen Masse des Kolloids und der Epithelhöhe bei der Ratte aus BOGUTH/FRENZEL (1966).

Die T-Follikelwand wird aus T-Follikelepithelzellen und P-Zellen gebildet, wobei letzt genannte nur zwischen 1-5% (YOUNG/LEBLOND, 1963; YOUNG/BAKER, 1982) bzw. zu 5% (STUX et al., 1961) Anteil am Thyroideaparenchym haben.

Auftreten, Lage:

Liegen im einschichtigen Verband der Basalmembran des Follikels auf und sind zu 95% am Aufbau der T-Follikelwand beteiligt (STUX et al., 1961).

Morphologie:

Die Follikelepithelzellen der Ratte besitzen ein Volumen von $400-500 \mu\text{m}^3$ (ERICSON, 1983). Ihre Morphologie ist vom funktionellen Status des Thyroidea, aber auch vom Geschlecht der Tiere abhängig. Männliche Ratten besitzen ein höheres Follikelepithel als weibliche Tiere gleichen Alters (MALENDOWICZ, 1977).

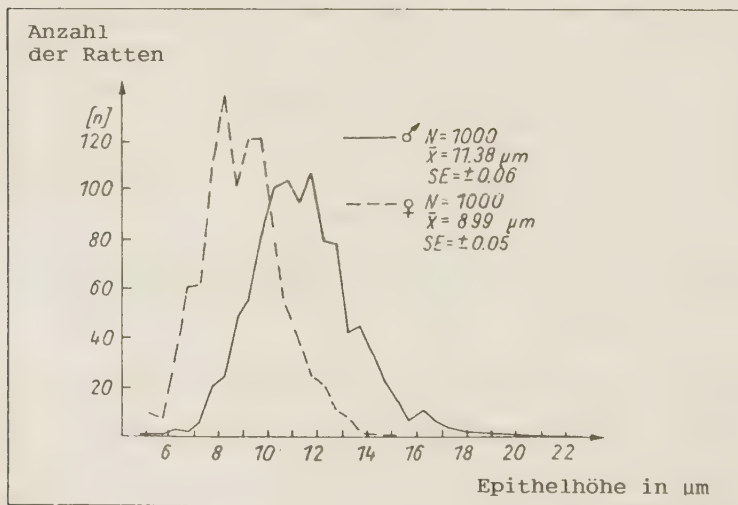


Abb. 05: Vergleich der Follikelepithelhöhe männlicher und weiblicher Ratten aus MALENDOWICZ (1977).

Es kommen abgeflachte, isoprismatische bis hochprismatische Zellformen vor (WISSIG, 1960; HANSEN/SKAARING, 1973; YOUNG/BAKER, 1982). Die Höhe der Follikelepithelzelle wird wie folgt angegeben. Ruhende Epithelzelle bis $4\text{ }\mu\text{m}$ (HEBEL/STROMBERG, 1986), durchschnittliche Epithelhöhe unstimulierter Tiere $5\text{--}7\text{ }\mu\text{m}$ (NUNEZ/GERSHON, 1978) bzw. $9,58\text{ }\mu\text{m} \pm 0,2$ (OKINO et al., 1979) bzw. $6\text{--}7\text{ }\mu\text{m}$ (WOLLMAN, 1980), während die aktive Epithelzelle eine Höhe bis $10\text{ }\mu\text{m}$ besitzt (HEBEL/STROMBERG, 1986). Nach Hypophysektomie flachen die Epithelzellen auf $2\text{ }\mu\text{m}$ ab und nach Stimulation mit TSH können sie Werte bis $18\text{ }\mu\text{m}$ erreichen (WOLLMAN, 1980).

Das durchschnittliche Follikellumen wird mit $68,15 \pm 3,18\text{ }\mu\text{m}$ angegeben. Das Verhältnis von Lumendurchmesser zu Zellhöhe ($9,58 \pm 0,2$) beträgt $7,12$ (OKINO et al., 1979).

In tangentialen Schnitten und mit Hilfe der Rasterelektronenmikroskopie wird die polyedrale Gestalt der Epithelzellen dargestellt (ERICSON/ENGSTRÖM, 1978; HERZOG/MILLER, 1979). Die Zelle ist an der Basis breiter als an ihrer Spitze (WOLLMAN, 1980).

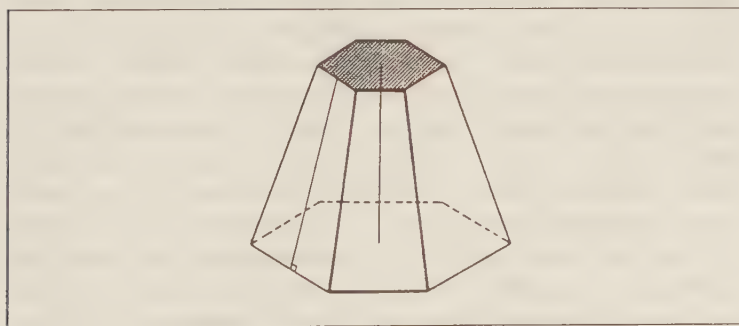


Abb.06: Modell einer T-Follikelepithelzelle, ein hexagonaler Kegel wird als Modell bestimmt (aus PENEL et al., 1982).

Morphometrie:

Ein hexagonaler Kegel ist Grundlage für die Bestimmung der morphometrischen Parameter.

T-Follikelepithelzelle	
Anzahl	$4,49 \pm 0,28 \times 10^6$
Höhe (μm)	$11,49 \pm 1,20$
apikale Fläche (μm^2)	$29,37 \pm 1,99$
Periph. Fläche (μm^2)	$71,60 \pm 4,97$
Volumen (μm^3)	$631,31 \pm 21,94$

Tabelle 03: Parameter der T-Follikelepithelzelle bei Ratten nach PENEL et al. (1982)

Die T-Follikelepithelzellen sind polarisiert. Einige Organellen, wie der Golgi-Apparat und die exocytotischen Vesikel sind immer im apikalen Bereich des Zytoplasmas zu finden (BERNSTEIN/WOLLMAN, 1975).

Der Nukleus liegt im basalen Anteil der Zelle (WISSIG, 1960; NADLER, 1974; PANTIC, 1974) und ist von sphärischer Gestalt (PENEL et al., 1982; SINGH/VILLENENUE, 1982; THIELE, 1983). Während WISSIG (1960) gelegentliche Einfaltungen am Rand beschreibt, berichten BLÄHSER/SCHNORR (1971) über stark eingebuchtete Kerne. Der Nukleus besitzt einen Durchmesser von $4,84 \mu\text{m}$ (PENEL et al., 1982) und ist von einer doppelten Membran begrenzt. Die Lamellen der Kernmembran sind ca. $200 \text{ \AA}$ voneinander entfernt (WISSIG, 1960). Nach Stimulierung durch TSH, folgt Chromatindespiralisierung und Verdichtung, der Nukleolus wird sichtbar, die Poren der

Kernmembran können deutlicher gesehen werden. Die nukleäre Membran besitzt unregelmäßigen Ribosomenbesatz (BLÄHSER/SCHNORR, 1971; PANTIC, 1974).

Die Anzahl der Mitochondrien ist relativ hoch. Sie sind im allgemeinen über das gesamte Zytoplasma verteilt, kommen aber seltener im apikalen Bereich vor (BLÄHSER/SCHNORR, 1971). BERNSTEIN/WOLLMAN, (1975) geben den Durchmesser der Mitochondrien mit $0,3\text{ }\mu\text{m}$ bzw. $0,2\text{ }\mu\text{m}$ (WISSIG, 1960) und die Länge mit $1-4\text{ }\mu\text{m}$ an. Die Mitochondrien besitzen eine meist längliche, gelegentlich auch bizarre Form. Die verlängerte Form der Mitochondrien kommt am häufigsten vor (NADLER, 1974; YOUNG/BAKER, 1982) und ist vielfach der Längsachse nach gewunden (WISSIG, 1960; YOUNG/LEBLOND, 1963). Die Cristae, sind nicht nach dem allgemeingültigem Muster angeordnet, man kann alle Grade der Anordnung sehen. BERNSTEIN/WOLLMAN (1975) stellen fest, daß sich einige Mitochondrien offensichtlich in unmittelbarer Nähe der Desmosomen anordnen.

Der Golgi-Apparat liegt immer im apikalen Zytoplasmabereich, in der Nähe des Nukleus. Bei der unstimulierten Thyroidea ist er prominent (SINGH et al., 1982; YOUNG, 1982) besteht aus zahlreichen, mehr oder weniger parallel verlaufenden Membranen und kleinen Vesikeln, mit homogenen Inhalt und unterschiedlichen Durchmessers von $50 - 175\text{ nm}$ (WISSIG, 1960; YOUNG/LEBLOND, 1963).

Im Zytoplasma liegen zahlreiche Vesikel, die sich deutlich voneinander unterscheiden und je nach Art mehr im basalen bzw. im apikalen Bereich der Zelle liegen.

1.1.1 Exocytotische Vesikel

Synonyma: apikale Vesikel
Sekretgranula
Synthesetropfen
Thyreoglobulintropfen

Sie treten besonders deutlich in Zellen ohne Resorptionsaktivität auf z.B. in T₄ behandelten Tieren oder nach Hypophysektomie (ERICSON/ENGSTRÖM, 1978) und liegen immer im apikalen Bereich des Zytoplasmas, im Gebiet zwischen rauhen Endoplasmatischen Retikulum und dem Golgi-Feld (LUPULESCU/PETROVICI, 1968).

Die Population der exozytotischen Vesikel stellt unterschiedlich große runde Strukturen dar, die im allgemeinen einen Durchmesser von 0,14 µm (WOLLMAN, 1980) bzw. 0,15 µm (ERICSON/ENGSTRÖM, 1978) besitzen. Sie werden von einer 50 Å dicken Membran begrenzt (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957) und enthalten kolloidähnliches Material. Ihr Inhalt erscheint aber optisch dichter und färbt sich stärker an (DEMPSEY/PETERSON, 1955; SELJELID, 1967a,b; BLÄHSER/SCHNORR, 1971; NADLER, 1974). Die kolloidähnlichen Substanzen werden vom granulären Endoplasmatischen Retikulum synthetisiert und durch seine Zisternen transportiert. Kleine agranuläre Vesikel werden abgeschnürt, als "transitionelle Vesikel" zur konvexen Fläche des Golgi-Apparates transportiert und in das Innere des Golgi-Feldes eingeschleust. Auf der konkaven Fläche erscheinen sie wieder und bewegen sich in Richtung Follikellumen. Diese Vesikel haben exocytotische Funktion, sie enthalten neu gebildetes Thyreoglobulin und transportieren dieses zum Lumen (BJÖRKEMANN et al., 1974, 1976; WOLLMAN, 1980; ERICSON, 1983).

1.1.2 Kolloidtröpfchen

Synonyma: makropinocytotische Vakuolen bzw.
Vesikel
endocytotische Vakuolen
Kolloiddroplets
Resorptionstropfen

Die Kolloidtröpfchen werden durch Makropinocytose aus dem luminalen Kolloid gebildet. Die großen, meist ovalen Kolloidtropfen haben einen Durchmesser von ca. 1-1,5 μm (STEIN/GROSS, 1964; WOLLMAN et al., 1964; SELJELID et al., 1970; WOLLMAN, 1980) bzw. 0,3-2,5 μm (ERICSON/ENGSTRÖM, 1978). Sie beinhalten ein extrem feines, dichtes mehr heterogenes Material. Die stark osmiophile Membran, von 50 Å Dicke, hebt sich deutlich vom Inhalt ab (PANTIC, 1974; WOLLMAN, 1980). Die Kolloidtröpfchen besitzen die gleichen färberischen Eigenschaften und die gleiche Dichte wie das luminale Kolloid (DEMPSEY/PETERSON, 1955; WISSIG, 1960, 1963). Schon SELJELID (1967a,b) erbrachte bei der Ratte durch Injektion von Ferritin den Beweis, daß diese Kolloid-Tröpfchen Absorptionsvakuolen darstellen. Einige zytoplasmatische Protrusionen und Pseudopodien beinhalten kleine und/oder große Kolloid-Tropfen (SHELDON et al., 1964). Die zytoplasmatischen Pseudopodien sind eng mit der Endocytose von Kolloid aus dem Lumen in die Zelle verknüpft und treten besonders deutlich nach experimenteller Hyperfunktion auf (WISSIG, 1963; SELJELID, 1965, 1967 a-c; WETZEL et al., 1965; FUJITA, 1968; FUJITA/SUEMASA, 1968; LUPULESCU/PETROVICI, 1968; SELJELID/NAKKEN, 1968; EKHOLM/ WOLLMAN, 1975; ERICSON/ENGSTRÖM, 1978). WETZEL et al. (1969) konnten mit dem Rasterelektronen-Mikroskop (SEM) demonstrieren, daß an der apikalen T-Follikelepithelzellfläche nach TSH-Stimulierung

Pseudopodien erscheinen, die Kolloid umfließen und in sich einschließen. Es werden auch Kolloidtröpfchen und Lysosomen beim Verschmelzen gesehen. Neu gebildete Kolloidtröpfchen sind Saure-Phosphatase negativ, während sie kurze Zeit später, aufgrund der Fusion mit Lysosomen eine positive Reaktion zeigen (SELJELID/NAKKEN, 1968; EKHOLM/WOLLMAN, 1975). Sie sind manchmal nicht von den Lysosomen zu unterscheiden.

Die Kolloidtröpfchen bewegen sich von der Zellapex zur Zellbasis, um sich dort in den perivaskulären Raum zu entleeren (ERICSON/ENGSTRÖM, 1978).

1.1.3 Endocytotische Vesikel

Synonym: Mikropinocytotische Vesikel

Zusätzlich zu den Kolloidtröpfchen treten Vesikel ähnlicher oder geringerer Dichte auf (BLÄHSER/SCHNORR, 1972; NADLER, 1974). Sie besitzen einen Durchmesser von 60-300 nm und unterscheiden sich von den exocytotischen Vesikeln. Sie haben im allgemeinen eine ovale, sphärische Gestalt, obgleich auch unregelmäßige Formen gesehen werden. Einige sind "bristle-coated". Die meisten dieser Vesikel sind in den basalen Anteilen der Pseudopodien zu sehen. Sie werden als mikropinocytotische Vesikel bezeichnet (ERICSON/ENGSTRÖM, 1978; WOLLMAN, 1980).

1.1.4 Lysosomen

Die zahlreichen Lysosomen sind kleiner und dichter als Kolloidtröpfchen (ERICSON/ENGSTRÖM, 1978; YOUNG/BAKER, 1982). Sie werden aufgrund ihrer positiven Reaktion auf

saure Phosphatase identifiziert. Sie besitzen einen ca. 100 Å breiten, zwischen Membran und dichter Matrix gelegenen, weniger elektronendichten Saum, der als "HALO" bezeichnet wird (BLÄHSER/SCHNORR, 1971).

SINGH/ VILLENENUE (1982) beschreiben deutlich sichtbare elektronendichte Sekundärlysosomen mit charakteristischer runder Gestalt. Bei hypophsektomierten Ratten liegen die Lysosomen basal und bewegen sich nach TSH-Injektion in den apikalen Bereich des Zytoplasmas (WOLLMAN, 1980).

Das Endoplasmatische Retikulum dehnt sich im gesamten Zytoplasma aus, seine größten Ausweitungen liegen aber im basalen Anteil der Zelle (WISSIG, 1960; BLÄHSER/SCHNORR, 1971; YOUNG/BAKER, 1982). Seine Membranen sind nicht immer in Parallelen angeordnet und besitzen eine unregelmäßige Außenlinie, von 70 Å Dicke (BERNSTEIN/WOLLMAN, 1975). Seine außerordentlich pleomorphen Zisternen sind erweitert oder nur wenig abgeflacht (SINGH/VILLENENUE, 1982). Sie beinhalten eine Substanz, die dem Kolloid ähnelt (NADLER, 1974). Bei hypophysektomierten Ratten ist das rauhe Endoplasmatische Retikulum nicht vorhanden, tritt aber nach TSH-Injektion innerhalb von zwei Tagen wieder deutlich hervor (WOLLMAN, 1980). Freie Ribosomen sind zahlreich und nur selten zu Polysomen zusammengelagert.

Die Mikrovilli des apikalen Plasmalemmas wölben sich ins kolloidgefüllte Lumen (SINGH/VILLENENUE, 1982). Sie sind vielgestaltig und häufig von kleinen Vesikeln durchdrungen (BRAUNSTEINER et al., 1953; WISSIG, 1960, BLÄHSER/SCHNORR, 1971). HANSEN/SKAARING (1973) beschreibt sie als kleine, mehr oder weniger zylindrische Ausstülpungen mit stumpfen Köpfen und geschwungener Gestalt. Ihre Länge wird mit 0,19 µm (Varianz von 0,06-0,83 µm) (MONROE, 1953) bzw. 0,1-1 µm (SELJELID, 1967b)

bzw. 0,35 μm (WISSIG, 1960) bzw. 0,3-1,5 μm (WOLLMAN/LOEWENSTEIN, 1973) bzw. 1,4 μm (YOUNG, 1982), ihr Durchmesser mit 0,03-0,08 μm (MONROE, 1953) bzw. 0,07 μm (WISSIG, 1960) bzw. 0,1-0,14 μm (SELJELID, 1967) angegeben. WOLLMAN/LOEWENSTEIN (1973) stellen 12-25 Mikrovilli pro μm^2 fest.

Mit Hilfe der Gefrierätztechnik und der Elektronenmikroskopie erhält man folgende Werte:

Mikrovilli	
Anzahl pro μm^2	10,3 $\pm$ 1,25
Durchmesser (μm)	0,14 $\pm$ 0,057
Länge (μm)	0,44 $\pm$ 0,054
Oberflächenfläche (μm^2)	0,209
Verhältnis der Oberfläche der Plasmamembran mit Mikrovilli zu der ohne Mikrovilli	
	2,99

Tabelle 04: Anzahl, Durchmesser, Länge und Oberfläche der Mikrovilli nach FUJITA (1975).

In der Ratte kann die Oberfläche des apikalen Plasmalemmums nach Stimulation durch TSH um den Faktor 5 vergrößert werden (WOLLMAN/LOEWENSTEIN, 1973; FUJITA, 1975; WOLLMAN, 1980; ERICSON, 1983).

1.2. DIE P- (PARAFOLLIKULÄREN) ZELLEN DER RATTE

Die P-Zellen unterscheiden sich elektronenmikroskopisch von den T-Follikelepithelzellen. Sie haben eine konstante Lage im T-Follikel und ihre zytoplasmatische Ma-

trix ist weniger dicht als die der Thyreocyten (STUX et al., 1961; AZZALI, 1967; EKHOLM/ERICSON, 1968; BLÄHSER/SCHNORR, 1971, FREUND/FISCHER, 1976).

Das Verhältnis der P-Zellen zu den T-Follikelepithelzellen ändert sich während des Lebens nicht, sodaß beide Zellarten gleich stark zunehmen (STUX et al., 1961; LIETZ, 1971). In der Thyroidea von neugeborenen und jungen Ratten werden weniger P-Zellen gefunden als in adulten Tieren (LIETZ, 1971; PETKO, 1974b; PENG et al., 1975; PETKO et al., 1976). CHRISTOV et al. (1972) stellen fest, daß die P-Zellen in neugeborenen Ratten stets einzeln, in adulten Tieren dagegen vorwiegend in Gruppen auftreten.

Auftreten, Lage:

Die P-Zellen kommen sowohl in den T-Follikeln als auch in den ultimobranchialen Strukturen vor, jedoch seltener in U-Follikeln (CALVERT/ISLER, 1970). Während STUX et al. (1961) keine Beziehung zwischen den U-, T-Follikeln und den P-Zellen finden, bemerken CALVERT/ISLER (1970), daß in den T-Follikeln, die weiter von den U-Follikeln entfernt sind, häufiger P-Zellen vorkommen.

Die P-Zellen treten meist in Gruppen (bis zu 10 Zellen pro Schnitt) auf und liegen sichelähnlich in der Peripherie des Follikels (EKHOLM/ERICSON, 1968; KAMEDA et al., 1982). SWARUP/DAS (1978) und Mc MILLAN et al. (1985) beobachten nur selten Gruppen von mehr als vier P-Zellen. Gelegentlich werden auch große Trauben von P-Zellen gefunden, die irreguläre Gestalt besitzen und aus 10-20 Zellen bestehen können (NUNEZ et al., 1969; EKHOLM/ERICSON, 1968; WELSCH et al., 1969). Seltener werden einzelne P-Zellen gesehen, sie liegen dann peripher des Follikels oder aber zwischen den T-Follikel-

epithelzellen, eingehüllt von der Basalmembran des Follikels (MATSUZAWA/KUROSUMI, 1967; EKHOLM/ERICSON, 1968; FREUND/FISCHER, 1976).

Einige Autoren (SANDRITTER et al., 1956; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967) behaupten, daß die Cholinesterase-Aktivität nur in P-Zellen nachgewiesen werden kann, d.h. in Zellen, die keinen Kontakt zum Lumen haben. Andere dagegen können beweisen, daß diese Aktivität auch in Zellen gefunden wird, die intrafollikulär liegen (DUMONT, 1956; PEPLER/PEARSE, 1957). Dies veranlaßte einige Autoren zu der Behauptung, daß P-Zellen existieren, die Kontakt zum Lumen besitzen (TASHIRO, 1964; PEARSE, 1968; STOECKEL/PORTE, 1970; STACHURA/PEARSE, 1970; DÖRRENHAUS et al., 1971). GAUGUIN et al. (1973) stellen fest, daß es sowohl in einigen intrafollikulär als auch in parafollikulär liegenden Zellen zu positiven Cholinesterase-Reaktionen kommt.

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen und dreidimensionalen Darstellungen (ISLER et al., 1968), wird gezeigt, daß P-Zellen keinen Kontakt zum Lumen haben (ROST/ROST, 1975; FREUND/FISCHER, 1976). Es liegen immer Zytoplasmaausläufer der T-Follikelepithelzellen zwischen den P-Zellen und dem Follikellumen (STUX et al., 1961; AZZALI, 1968; EKHOLM/ERICSON, 1968).

Es werden auch einzelne oder in Gruppen zusammengeschlossene, interfollikulär liegende P-Zellen gesehen, die keinen Kontakt zu den T-Follikeln besitzen (TASHIRO, 1964; PEARSE, 1966; MATSUZAWA, 1966; EKHOLM/ERICSON, 1968, NUNEZ/GERSHON, 1978).

Verteilung:

Die Gesamtzahl der P-Zellen in der Thyroidea beträgt im Durchschnitt $0,6 \times 10^6$ ($0,3-1,5 \times 10^6$) pro mm^3 Thyroideagewebe (WECHBANJONG et al., 1979; Mc MILLAN, 1985).

Es bestehen keine bedeutenden statistischen Unterschiede in Bezug auf die Anzahl der P-Zellen zwischen rechten und linken Thyroidealappen (Mc MILLAN, 1985).

Qualitative Studien zeigen, daß die P-Zellen nicht gleichmäßig über die Thyroidea verteilt sind, sondern vorwiegend in den zentralen Anteilen beider Lappen gesehen werden (SUGIYAMA, 1954; DUMONT, 1956; STUX et al., 1961; MATSUZAWA, 1966; LIETZ/ZIPPEL, 1969; PILGRIM, 1970; LIETZ, 1971; PENG et al., 1975; KAMEDA et al., 1982; Mc MILLAN, 1985). PETKO et al. (1976) und SWARUP/DAS (1978) berichten, daß die P-Zellen einen länglichen Bereich im Zentrum der Thyroidea-Lappen einnehmen und ihre Anzahl in Richtung Peripherie deutlich abnimmt. In der Nähe des Isthmus werden keine P-Zellen beobachtet (STUX et al., 1961, SWARUP/DAS, 1978).

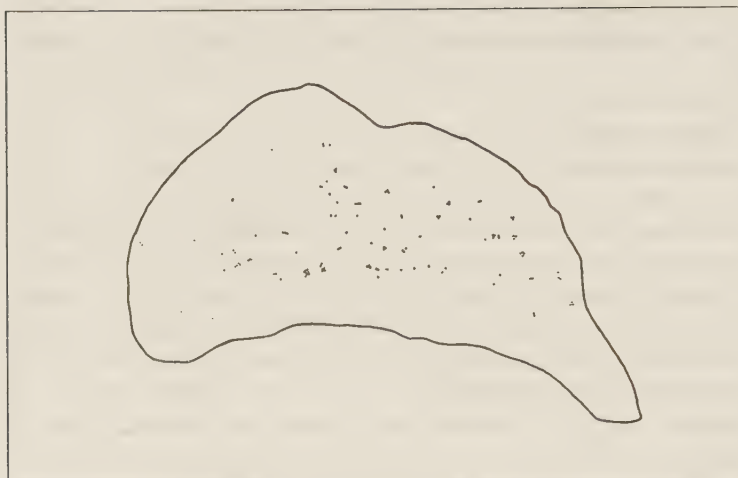


Abb.07: Verteilung der P-Zellen in einem Übersichts-
schnitt der Ratte aus STUX et al. (1961).

Quantitative Studie über die Verteilung der P-Zellen in der Thyroidea haben ergeben, daß Unterschiede zwischen zentral und peripher gelegenen Follikeln herrschen (STUX et al., 1961; AZZALI, 1968; KRSTIK, 1969; NADLER, 1974; SWARUP/DAS, 1978; Mc MILLAN, 1985).

Lage	Anzahl der P-Zellen/100 T-FZ	
Zentrum	1	P-Zelle
caudaler Pol	0,34	P-Zellen
cranialer Pol	fast keine	P-Zellen
Isthmus	keine	P-Zellen

Tabelle 05: Anzahl der P-Zellen pro 100 T-Folliklepi-
thelzellen (T-FZ) in der Thyroidea aus STUX
et al. (1961).

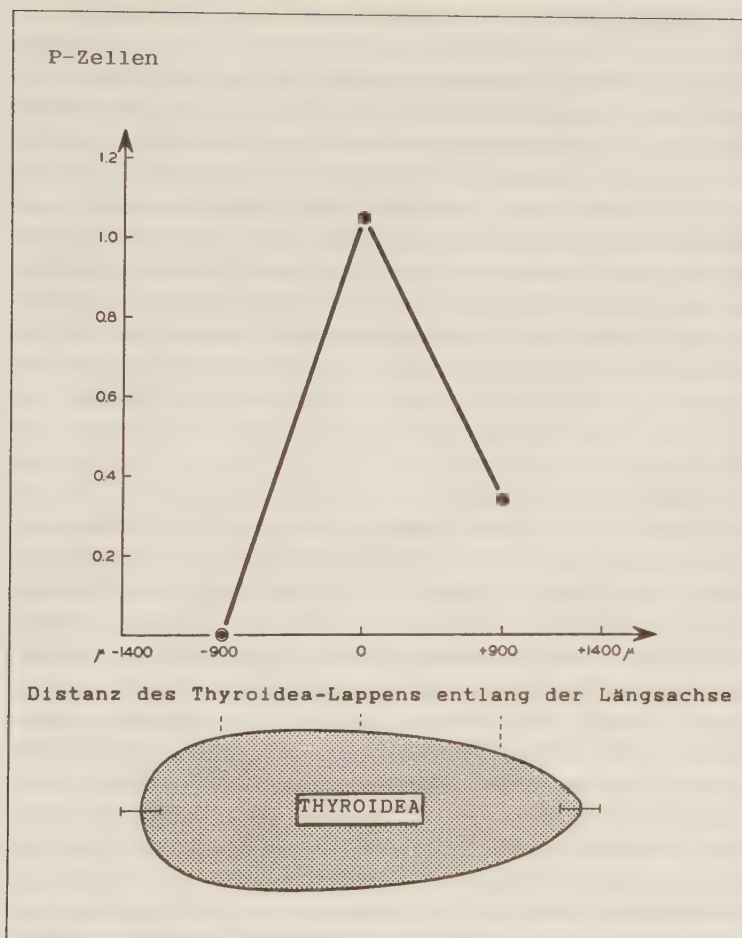


Abb.08: Anzahl der P-Zellen pro 100 Follikel-epithelzellen entlang der Längsachse des Thyroidea-Lappens nach STUX et al. (1961)

Häufigkeit:

Die Häufigkeit, mit der P-Zellen in der Thyroidea vorkommen ist gering. Am Gesamtparenchym der Thyroidea sind sie zu 0,8 % (GAUGUIN et al., 1973) bzw. 1% (STUX et al., 1961) bzw. 2% (ROHR/HASLER, 1968) bzw. 6% beteiligt (PENG et al., 1975). Unter entsprechenden experimentellen Bedingungen kann die Zahl der P-Zellen ansteigen und einen viel höheren Prozentsatz erreichen. Setzt man Ratten niedrigen Temperaturen aus, so kommt es zum Ansteigen der Mitoserate (KAISLING/BUCHER, 1973, 1974) und eine Hyperplasie der P-Zellen wird induziert (LIETZ/ZIPPEL, 1969; KRSTIC/BUCHER, 1971).

Morphologie:

Die Beschreibung der Gestalt der P-Zellen reicht von rund, oval, polyedral, isoprismatisch bis hochprismatisch oder spindelförmig (STUX et al., 1961; AZZALI, 1968; EKHOLM/ERICSON, 1968; WELSCH et al., 1969; VELICKY, 1971b; Mc MILLAN, 1985). Es werden auch kleine zytoplasmatische Fortsätze beschrieben, die die zweifache Länge des P-Zellkörpers erreichen können (SWARUP/DAS, 1978; Mc MILLAN, 1985). In der Entwicklungsphase erscheint die Außenlinie der P-Zelle mehr irregulär und man kann zytoplasmatische Ausstülpungen von unterschiedlicher Gestalt und Größe beobachten, die in die interzellulären Zwischenräume der T-Follikel epithelzellen eintreten (AZZALI, 1968). Sie sind ca. 2-3 mal größer als die T-Follikel epithelzellen (YOUNG/LEBLOND, 1963; EKHOLM/ERICSON, 1968; VELICKY, 1970, 1971b). Das Zytoplasmavolumen der P-Zelle beträgt ca. $150 \mu\text{m}^3$ (Mc MILLAN, 1985).

Das Plasmalemm hat eine Dicke von ca. 90 Å (EKHOLM/ERICSON, 1968). Der allgemeine Verlauf der Plasmamembran ist linear, aber an den Kontaktflächen zweier benachbarter Zellen bilden die benachbarten Plasmalemmas komplexe Einstülpungen aus (YOUNG/LEBLOND, 1964). Der Raum zwischen benachbarten P-Zellen und T-Follikelzellen ist ca. 140 Å breit (MATSUZAWA, 1966; AZZALI, 1968; EKHOLM/ERICSON, 1968). LUCIANO/REALE (1964) beschreiben Zonula occludens und Zonula adherens zwischen den zellulären Membranen benachbarter P-Zellen und zwischen diesen und T-Follikel epithelzellen. Desmosomen kommen selten und nur wenig ausgeprägt zwischen zwei P-Zellen vor (MATSUZAWA, 1966).

Der runde bis eiförmige Nukleus besetzt fast immer den zentralen Anteil der Zelle (EKHOLM/ERICSON, 1968; VELICKY, 1970). Er enthält ein aufgelockertes nur stellenweise dichteres Chromatin und 1-2 Nukleoli (BLÄHSER/SCHNORR, 1971). Der Nukleolus ist in Zellen mit niedriger metabolischer Aktivität klein und rund, während er in Zellen mit intensiver metabolischer Aktivität voluminöser und weniger dicht ist (AZZALI, 1968). Der glatten äußeren Kernmembran können Ribosomen angeheftet sein (VELICKY, 1970; NADLER, 1974).

Während FOSTER et al. (1964) und AZZALI (1968) nur eine geringe Anzahl an Mitochondrien beschreiben, können EKHOLM/ERICSON (1968) in Schnitten durch die nukleäre Region 30-40 Mitochondrien im Zytoplasma verteilt darstellen. Ihre Formen, werden von rund bis stabförmig, über lang, dünn und sogar verzweigt beschrieben. Die langen, dünnen Gestalten herrschen meist vor (AZZALI, 1968). Ihre Größe ist variabel. Die Cristae sind durch eine schräge oder längliche Orientierung charakterisiert. Die Matrix erscheint bedeutend elektronendichter als die zytoplasmatische Grundsubstanz und ist fein granuliert (BLÄHSER/SCHNORR, 1971).

Der große deutliche Golgi-Apparat befindet sich in zentraler Lage und in enger topographischer Beziehung zur Hauptmasse des Endoplasmatischen Retikulums (LUPULESCU/PETROVICI, 1968; ALTENÄHR/LIETZ, 1970; BLÄHSER/SCHNORR, 1972; ZABEL, 1984). Der unterschiedliche Umfang des Golgi-Apparates ist vom funktionellen Status der P-Zelle abhängig (AZZALI, 1968). Im Schnittpräparat erscheint das Golgi-Feld mehrteilig, es besteht aus gewellten Lamellenlagen, deren glatte Membran eine Dicke von ca. 60 Å haben und deren Sacculi meist verlängert und abgeflacht sind. Eine große Anzahl kleiner Vesikel von 450-800 Å im Durchmesser, sind sowohl an der konkaven als auch an der konvexen Seite der Sacculi angeordnet. Sie sind von einer glatten, ca. 60-70 Å dicken Membranen umhüllt (EKHOLM/ERICSON, 1968). Zusätzlich enthält das Golgi-Feld einen Vakuolen- und Prosekretgranulaanteil (BLÄHSER/SCHNORR, 1971, 1972). Andere Zisternen des Golgi-Apparates sind erweitert und bilden ovale, runde oder irregulär vakuoläre Gebilde, die hauptsächlich auf der konkaven Seite des Golgi-Apparates gefunden werden (LUPULESCU/PETROVICI, 1968; ALTENÄHR/LIETZ, 1970).

Die Fibrillen kommen in allen P-Zellen vor (MATSUZAWA, 1966). Sie haben einen Durchmesser von ca. 50 Å und können über mehrere Schnitte über eine unterschiedliche Distanz von wenigen µm verfolgt werden. 5-6 Fibrillen sind zu einem Bündel zusammengefaßt, und liegen in paralleler Anordnung leicht gekrümmt im Zytoplasma (EKHOLM/ERICSON, 1968; CALVERT, 1972b).

Die Granula sind die charakteristischen Merkmale der P-Zellen (NONIDEZ, 1932, 1933 a,b; WISSIG, 1963; YOUNG/LEBLOND, 1963; AZZALI, 1964; AOI, 1966; MATSUZAWA, 1966; PEARSE, 1966; EKHOLM/ERICSON, 1968). Sie sind im gesamten Zytoplasma verteilt (AZZALI, 1968), werden aber häufiger in der Nähe des Golgi-Apparates gesehen

(LUCIANO/REALE, 1964; MATSUZAWA, 1966) oder konzentrieren sich in den Bereichen nahe des basalen Plasmalemmas (NUNEZ et al., 1969; LIETZ, 1971). Die Gestalt der Granula ist rund bis sphärisch. Sie werden von einer elektronendichten, agranulären Membran von 45-60 Å (EKHOLM/ERICSON, 1968) bzw. 60-70 Å Dicke (CALVERT, 1972b) begrenzt. Der Durchmesser der Granula ist variabel und wird zwischen 100-600 nm angegeben: 200-300 nm (WISSIG, 1963) bzw. 160-600 nm (LUCIANO/ REALE, 1964) bzw. 200 nm (MATSUZAWA, 1966) bzw. 150-250 nm (AZZALI, 1968) bzw. 100-180 nm (EKHOLM/ERICSON, 1968) bzw. 150-400 nm (CALVERT, 1972b) bzw. 100-300 (PILGRIM, 1970) bzw. 100-240 nm (CHRISTOV et al., 1972) bzw. 90-250 nm (ALUMETS et al., 1980) bzw. 100-150 nm (ZABEL, 1982). Die Granula haben einen unterschiedlich dichten Inhalt. Es wird deutlich zwischen hellen und dunkleren Granula in einer Zelle unterschieden (WISSIG, 1962; EKHOLM/ERICSON, 1968; CALVERT, 1972b). Analysen der Durchmesser und der optischen Dichte der Sekretgranula sowie histochemischer Methoden zeigen, daß tatsächlich zwei Populationen von Granula existieren. Es werden bedeutend mehr stark osmiophile Granula mit einem Durchmesser von ca. 130 nm, als weniger osmophile Granula mit einem Durchmesser von ca. 200 nm gesehen (ZABEL, 1984).

Granula-Art	TYP A	TYP B
Inhalt	Calcitonin	Somatostatin
Vorkommen	häufiger	seltener
Gestalt	rund	rund
Durchmesser (nm)	128 $\pm$ 38	194,6 $\pm$ 46,8
Osmiophilie	stark	schwach

TABELLE 06: Vergleich der Granula der P-Zellen nach ZABEL (1984).

Immunocytochemische Tests ergeben, daß in den kleineren, stark osmiophilen Granula Calcitonin enthalten ist, während die größeren, weniger osmiophilen Granula Somatostatin enthalten (DE GRANDI et al., 1971; KAMEDA et al. 1982; ZABEL, 1983). Die Anzahl und das Verhältnis der verschiedenen Granula in den P-Zellen variiert (ZABEL, 1984).

Das gut entwickelte granuläre Endoplasmatische Retikulum erscheint in tubulären Profilen, die über das gesamte Zytoplasma verteilt sind. Gelegentlich sind die Zisternen in parallelen Stapeln konzentrischer Lamellen angeordnet (AZZALI, 1968; DÖRRENHAUS et al., 1971; ZABEL, 1984). Die zentral gelegenen Zisternen sind in paralleler Weise angeordnet und haben eine gleichmäßige Weite von 250-300 Å (ALTENÄHR/LIETZ, 1970). Sie sind damit enger als die Zisternen der T-Follikel epithelzellen (EKHOLM/ERICSON, 1968). Sie besitzen unregelmäßigen und kontrastreichen Ribosomenbesatz (DÖRRENHAUS et al., 1971; WASSERMANN, 1976). Der Inhalt der Zisternen erscheint flockig und etwas dichter als die zytoplasmatische Matrix (EKHOLM/ERICSON, 1968; ZABEL, 1984).

Im Zytoplasma liegen zahlreiche freie Ribosomen, von denen die meisten in Gruppen, bis zu 10 Ribosomen/Gruppe, angeordnet sind (AZZALI, 1968; BUSSOLATI et al., 1968; LIETZ, 1971; CALVERT, 1972b).

Die ovoiden Lysosomen (dense bodies) kommen vereinzelt am apikalen und etwas häufiger am basalen Zellpol vor. Ihr Inhalt ist sehr elektronendicht (BLÄHSER/SCHNORR, 1971). Sie enthalten saure Phosphatase und sind von den spezifischen Granula durch ihre Größe, ihre 90 Å dicke Membran und ihren heterogenen Inhalt zu unterscheiden (EKHOLM/SMEDS, 1966; EKHOLM/ERICSON, 1968).



Abb.09: Ultrastruktur der T-Follikelepithelzellen (T) und P-Zellen (P), schematisiert (aus BUCHER, 1977).

Histochemische Nachweise:

Die P-Zellen können durch selektive Färbung mit Toluidinblau nach salzsaurer Hydrolyse von den T-Follikel-epithelzellen unterschieden werden (SOLCIA/SAMPIETRO, 1968). Die Autoren führen die Reaktion auf die Anwesenheit von proteingebundenen Carboxylgruppen zurück. Auch Acridinorange (MANOCCHIO, 1960, 1964), 1:9 Dimethyl-Methylenblau (PETKO, 1974a) und die modifiziert Cajahl-Silbermethode (BLÄHSER/KRAUS, 1972; SAWICKI/BAJKO, 1974) sind von Bedeutung.

Enzymatische Unterschiede von P- und T-Follikel-epithelzellen der Ratte

Vergleichende Daten enzymhistochemischer Reaktionen, von Succinat- (SD) und α -Glycerophosphat- (α -GPD) Dehydrogenase, Saure Phosphatase (SPh), unspezifische Esterase (UE) und unspezifische Cholinesterase (ChE).

	T	P
SD	+++	+++
α -GPD	+++	++++
SPh	+++	+++
UE	++	++
ChE	+	+++

Tabelle 07: Vergleich der enzymatischen Reaktionen der T-Follikel-epithel- (T) und P-Zellen (P), nach SAWICKI (1975).

Erklärung: + geringe Reaktion
++ mäßige Reaktion
+++ starke Reaktion
++++ sehr starke Reaktion

Die Tabelle 07 zeigt, daß die Succinat-Dehydrogenase (ROSZKIEWICZ, 1974), die Saure Phosphatase und die unspezifische Esterase zur Differenzierung der T-Follikelepithel- und P-Zellen bei der Ratte nicht herangezogen werden können (SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977). Die α -GPD eignet nur bedingt als Marker für P-Zellen bei der Ratte (ZABEL, 1973; BIROV, 1971; ROSZKIEWICZ, 1974). SAWICKI (1975) beschreibt die Abhängigkeit der α -GPD von der Höhe des Epithels, umso höher die Aktivität der T-Follikelepithelzellen, umso stärker ist ihre α -GPD-Reaktion, umso schlechter lassen sie sich von den P-Zellen differenzieren. BIROV (1971) führte seine Beobachtungen bei Ratten nach TSH-Gabe durch. Folglich war das T-Follikelepithel sowie die α -GPD-Aktivität hoch und keine Differenzierung zwischen P- und T-Zellen möglich.

Die unspezifische Cholinesterase zeigt deutliche Reaktion im Golgi-Feld, der nukleären Membran, dem Endoplasmatischen Retikulum sowie in den Granula (PEPLER/PEARSE, 1957; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; WELSCH et al., 1968, WELSCH/PEARSE, 1969, FREUND/FISCHER, 1976).

GAUGUIN et al. (1973) stellen jedoch fest, daß es sowohl in einigen intrafollikulären Zellen, als auch in P-Zellen zu positiver Cholinesterase-Aktivität kommt. Intrafollikuläre Zellen mit positiver Reaktion haben eine freie Oberfläche mit Mikrovilli, die mit dem Kolloid in Kontakt stehen. Sie besitzen eine große Zahl Mitochondrien, ein gut entwickeltes, ausgedehntes rauhes Endoplasmatisches Retikulum und endocytotische Vesikel. Sie unterscheiden sich morphologisch nicht von den T-Follikelepithelzellen, die keine ChE-Aktivität zeigen (SELJELID/NAKKEN, 1968; ZABEL, 1983).

Die Struktur der P-Zellen unterscheidet sich deutlich von den intrafollikulären Zellen. Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt. Das Zytoplasma enthält zahlreiche freie

Ribosomen und ein spärliches Endoplasmatisches Retikulum mit engen, gerade verlaufenden Zisternen. Im Zytoplasma liegt eine unterschiedlich hohe Anzahl an 0,1-0,2 μm großen Granula verteilt, die von einer Membran begrenzt und mit unterschiedlich elektronendichten Material gefüllt sind (EKHOLM, 1964; PEARSE, 1968; GAUGUIN et al., 1973).

Nachweis der biogenen Amine

In der Thyroidea der Ratte kann in hohen Konzentrationen 5-Hydroxytryptamin nachgewiesen werden. PAASONEN (1958) gibt 2-4 μg pro g Thyroideagewebe an. Das 5-Hydroxytryptamin ist jedoch nicht in den Granula der P-Zellen, sondern ausschließlich in den Mastzellen lokalisiert. Nach Injektion der Vorstufe (5-Hydroxytryptophan bzw. Dopamin) wird auch in den spezifischen Granula der P-Zellen 5-Hydroxytryptamin bzw. DOPA nachgewiesen (FALCK/OWMAN, 1965; OWMAN/SUNDLER, 1968).

Immunhistochemie

In den letzten 10 Jahren wurden immunzytochemische Methoden angewandt, um die Lokalisation von Calcitonin und Somatostatin in den P-Zellen der Thyroidea zu bestimmen (KALINA/PEARSE, 1971; THARAUD et al., 1977; ZABEL, 1982). Heute werden Techniken mit markierten Antikörpern, mit PAP-Komplexen (Immunperoxidase Technik von STERNBERGER, 1974) und Protein A-Gold-Immuncytochemische Techniken (ROTH et al., 1981; ZABEL, 1983b) angewendet.

Ort der Speicherung für Calcitonin (COOPER/TASHIJAN, 1966; KALINA/PEARSE, 1971; DE GRANDI et al., 1971) und Somatostatin (HÖKFELT et al., 1975; PARSON et al., 1976) sind die Granula der P-Zellen.

Während KUSOMOTO (1980) berichtet, daß Somatostatin und Calcitonin in verschiedenen P-Zellen lokalisiert sind, weisen VAN NOORDEN et al. (1977) und BUFFA et al. (1979) Somatostatin in einer Subpopulatin der P-Zellen nach. Immunfärbungen zeigen, daß Somatostatin und Calcitonin in den gleichen P-Zellen vorhanden sein können (KAMEDA et al., 1982). Nach ALUMETS et al. (1980) existieren zwei P-Zell-Arten, eine die Calcitonin und Somatostatin speichert und eine in der nur Calcitonin gespeichert werden kann. ALUMETS et al. (1980) prägen den Begriff der "Somatostatin-Calcitonin-Zelle".

ZABEL (1983) dagegen unterscheidet drei P-Zellarten (siehe Abb. 10):

- a Typ-1-Zelle mit überwiegend Calcitonin-Granula,
- b Typ-2-Zelle mit überwiegend Somatostatin-Granula,
- c Typ-3-Zelle mit Somatostatin- und Calcitonin-Granula

In jeder P-Zelle werden Granula gesehen, die keine positive Calcium-Immunreaktivität zeigen. Diese Granula werden als somatostatinhaltige Granula interpretiert (THARAUD et al., 1977; ALUMETS et al., 1980; ZABEL, 1983). Die Mehrheit der Calcitonin immunreaktiven (IR) Zellen zeigt nur geringe Somatostatin-Immunreaktivität. Andere P-Zellen sind jedoch mit Somatostatin-IR Granula angefüllt. Es gibt also einige P-Zellen, die eine größere Menge Somatostatin als Calcitonin synthetisieren (HÖKFELD et al., 1975; BUFFA et al., 1979; KAMEDA et al., 1982).

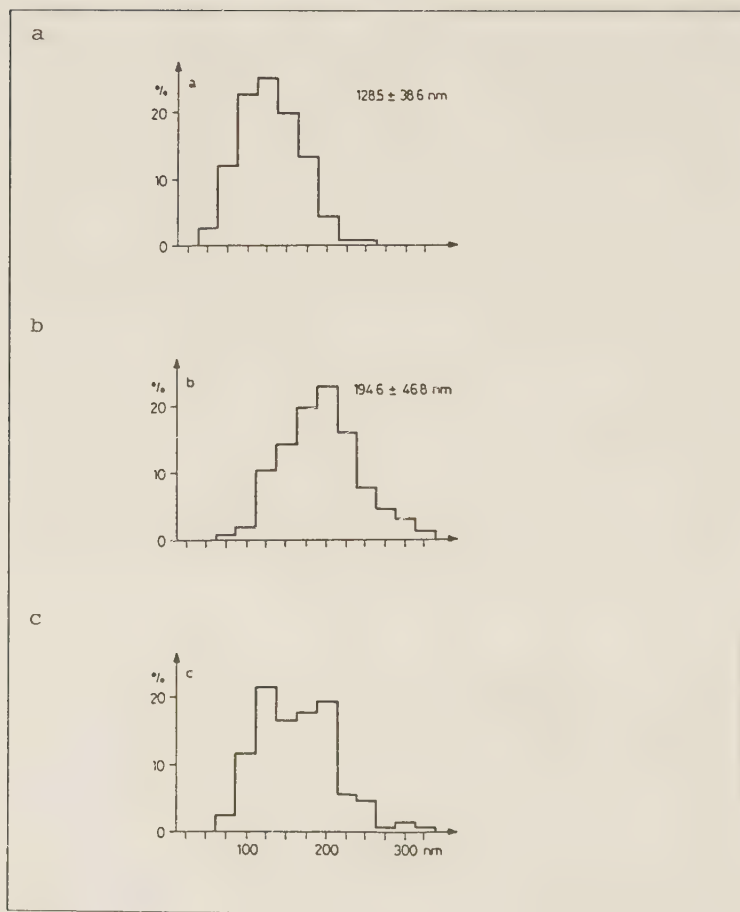


Abb.10: Größenverteilung der zytoplasmatischen Granula in der P-Zelle. Typ-1-Zelle (a) enthält überwiegend Calcitonin-Granula, Typ-2-Zelle (b) überwiegend Somatostatin-Granula und Typ-3-Zelle (c) beide Arten von Granula (aus ZABEL, 1983).

Alle Somatostatin-IR- Zellen zeigen eine Calcitonin-Immunreaktivität von geringer bis mäßiger Intensität. Die Zahl der Zellen, die beide Peptide enthalten (Typ-3-Zellen) ist viel kleiner als die Anzahl der Typ-1-Zellen, aber größer als die Anzahl der Typ-2-Zellen (ALUMETS et al., 1980; ZABEL, 1983).

Radioimmunologie:

Die radioimmunologischen Bestimmungen von Somatostatin in Thyroidea-Extrakten bestätigen die Ergebnisse der immunocytochemischen Experimente (KAMEDA et al., 1982):

Feuchtgewicht in mg:	5,3 ± 1,1
Somatostatin pg/Lappen:	47,0 ± 10,4
Somatostatin pg/mg:	10,4 ± 2,9

Tabelle 08: Konzentration von Somatostatin Immunreaktivität in der Thyroidea der Ratte (Das Feuchtgewicht entspricht dem Gewicht von einem Lappen).

Auftreten der Somatostatin-Calcitonin-Zellen und Calcitoninzellen während der Ontogenese

Calcitoninzellen kommen, im Gegensatz zu den Somatostatinzellen, in der Thyroidea der adulten Ratte relativ zahlreich vor. Zum Zeitpunkt der Geburt und wenige Tage danach, ist die Konzentration der Somatostatin-Calcitonin-Zellen im Thyroideaparenchym auffallend hoch. Fast 90% der P-Zellen zeigen zum Zeitpunkt der Geburt Somatostatin-Immunreaktivität. Bis zum 8. Tag p.p. sinkt ihre Anzahl auf 25%, danach fällt der prozentuale An-

teil auf ca. 1 % und stagniert (LARSSON, 1985). Die Anzahl der calcitoninhaltigen Zellen im Feten ist gering. Mit dem Tag der Geburt und zunehmenden Alter steigt jedoch ihre Anzahl (ALUMETS et al., 1980; LARSSON, 1985).

2 ULTIMOBANCHIALE STRUKTUREN DER RATTE

Die große Vielfalt der Beschreibungen der ultimobanchialen Strukturen, in Bezug auf Vorkommen, Auftreten, Gestalt, Größe und zellulären Aufbau, die von den verschiedenen Autoren dargestellt wird, läßt sich durch unterschiedliche Untersuchungsmethoden, Rassen-, Alters- und Geschlechtsunterschiede sowie variable Laborbedingungen nur zum Teil erklären. Hauptursache für die Unstimmigkeiten und verwirrenden Ergebnisse ist die unterschiedliche Nomenklatur analoger Strukturen, und die, in kein Schema einzubringende, postnatale Differenzierung des Ultimobanchialen Körpers.

Um Überblick und Transparenz in die Aussagen über die Morphologie der ultimobanchialen Strukturen zu bringen, ist eine Darstellung der Entwicklung des ultimobanchialen Körpers in der Thyroidea post natum notwendig.

2.1 ULTIMOBANCHIALER KÖRPER

Am 16. Tag des embryonalen Lebens tritt der Ultimobanchiale Körper in die Thyroidea ein und fusioniert mit der medianen Thyroidanlage (ROTHER, 1970; STOECKEL/PORTE, 1970; WELSCH, 1972; CALVERT, 1972a, 1975). Die

Lokalisation, Morphologie und Ultrastruktur der Ultimobranchialen Körper werden beim Rattenembryo eingehend beschrieben (ROGERS, 1927; MC ALPINE, 1955; ISHIKAWA, 1965; STOECKEL/PORTE, 1970; CALVERT, 1972a).

Morphologie:

Die Ultimobranchialen Körper sind bläschenartige Strukturen, die sich von der dritten pharyngealen Tasche ableiten (ROGERS, 1927; CALVERT, 1975). Sie werden als runde, ovale oder hantelförmige Räume, die von einer oder mehreren Lagen squamösen Epithel begrenzt werden, beschrieben (AXELRAND/LEBLOND, 1955; PETKO, 1975).

Im Thyroideaparenchym von neugeborenen und 1-2 Tage alten Tieren können keine ultimobranchialen Zellen bzw. Strukturen, die dem reifen U-Follikel ähnlich sind, nachgewiesen werden (PETKO, 1975). Erst nach der Geburt differenziert sich der Ultimobranchiale Körper des Rattenembryo über verschiedene Vorläuferstrukturen zu reifen ultimobranchialen Strukturen (CALVERT/ISLER, 1970; CALVERT, 1972a). Die Anzahl der getrennten Elemente, die nach der Geburt aus dem Ultimobranchialen Körper innerhalb eines Lappens hervorgehen ist variabel (KRUPP, 1972; WOLLMAN/NEVE, 1971a; CHRISTOV et al., 1973).

In allen Ratten werden neben reifen auch unreife ultimobranchiale Strukturen beschrieben (ROGERS, 1927; VAN DYKE, 1944, 1959; STUX et al., 1961; CALVERT/ISLER, 1970; KRUPP, 1979; WOLLMAN/NEVE, 1971a, b; CHRISTOV et al., 1973; CALVERT, 1975). Die Komponenten des Ultimobranchialen Parenchyms (unreife und reife ultimobranchiale Strukturen) besitzen in allen Altersklassen Zellen, die den U-Zellen des reifen U-Follikels ähnlich

sind. Es wird jedoch über deutliche Unterschiede in der Gestalt, Größe und Anteil der beteiligten Zelltypen an den genannten Strukturen berichtet (WOLLMAN/NEVE, 1971b; PETKO, 1975).

Die unreifen und reifen ultimobranchialen Strukturen liegen überwiegend im Zentrum der Thyroidea-Lappen, werden aber auch in der Peripherie gefunden (WOLLMAN/NEVE, 1971a, SWARUP/DAS, 1978).

2.2 UNREIFE ULTIMOBRANCHIALE STRUKTUREN BZW. VOR-LÄUFER- UND ÜBERGANGSSTRUKTUREN REIFER ULTIMO-BRANCHIALER STRUKTUREN

2.2.1 Große Follikel

Sie werden am häufigsten beobachtet und treten in fast allen Thyroidea-Lappen auf. Die einzeln auftretenden großen Follikel liegen meist im Zentrum der Thyroidea-Lappen und in engem Kontakt zum perivaskulären Bindegewebe. Sie haben sphärische Gestalt und besitzen stets ein deutlich größeres Volumen als benachbarte T-Follikel. Der Durchmesser der großen Follikel wird zwischen 40 und 200 μm angegeben. Sie werden von einem zweischichtigen Epithel ausgekleidet. Das Lumen der großen Follikel enthält neben kolloidähnlichen, PAS-positiven Material auch Zelltrümmer und desquamierte Zellen (WOLLMAN/NEVE, 1971a; PETKO, 1975).

Diese großen Follikel werden als Vorläuferstrukturen der reifen U-Follikel betrachtet. Findet keine Weiterentwicklung statt, bleiben sie in adulten Tieren als U-Zysten bestehen (CHRISTOV et al., 1973; PETKO, 1975).

2.2.2 Ultimobrachiale Stäbe

Diese Zellmassen sind charakteristisch für junge, saugende Ratten. In Serienschnitten werden stabartige geformte Strukturen sichtbar. Sie werden von kleinen platten, isoprismatischen, ovalen oder kugeligen Zellen gebildet, die charakteristisch wenig Zytoplasma besitzen (WOLLMAN/NEVE, 1971b). Diese Zellen besitzen einen ovalen oder polygonalen hyperchromatischen Kern und die charakteristischen Merkmale der U-Zellen reifer U-Follikel (Fibrillen, Halbdesmomen, basale Pinocytose-Vesikel). Sie besitzen kein Lumen (CHRISTOV et al., 1973).

2.2.3 Ultimobrachiale Kanäle bzw. ultimobrachiale Röhren

Im Verlauf der ersten Woche nach der Geburt bilden sich längliche röhren- bzw. kanalartige Strukturen, die ultimobrachialen Kanäle (CALVERT/ISLER, 1970; CALVERT, 1975). Diese kanalartigen Strukturen werden in allen Altersklassen, ab dem 7. Tag post natum beschrieben. In PAS-gefärbten Schnitten ist es jedoch oft schwierig kleinere Kanäle mit einem Durchmesser von ca. 10 µm von einem zum anderen Schnitt zu verfolgen (CALVERT, 1975). Die Wand der ultimobrachialen Kanäle wird aus ein oder zwei Lagen kleiner Epithelzellen zusammengesetzt, die den U-Zellen reifer U-Follikel morphologisch gleichen. Die apikalen und basalen U-Zellen können anhand ihrer Lage und mit Hilfe der Toluidinblau-Färbung deutlich unterschieden werden. Mit Toluidinblau färben sich die basalen U-Zellen dunkler als die apikalen U-Zellen. In der zweiten Woche post natum beginnt die Zelldesquamation und die Bildung des Lumens. Das schlitzartige Lu-

men ist mit kolloidähnlichen Material und desquamierten Zellen gefüllt (CALVERT, 1975). Die Ultimobranchialen Kanäle werden als Übergangsstrukturen betrachtet oder bleiben als S-Kanäle in adulten Tieren bestehen.

Neben den oben genannten Vorläuferstrukturen werden alle möglichen Übergangsstrukturen (Schichten kleiner Zellen, perlenähnliche Strukturen etc.) in der Thyroidea der Ratte beschrieben (CALVERT, 1975).

2.3 REIFE ULTIMOBRANCHIALE STRUKTUREN

2.3.1 REIFE U-FOLLIKEL

Synonym: Ultimobranchiale Follikel
"Second kind of follicle"

Bei Ratten die mindestens 30 Tage alt sind, werden in jedem Thyroidlappen reife U-Follikel gefunden (VAN DYKE, 1944; AXELRAND/LEBLOND, 1955; CALVERT/ ISLER, 1970; NEVE/WOLLMAN, 1971; WOLLMAN/NEVE, 1971a,b). Die reifen U-Follikel nehmen meist weniger als 10 Volumenprozent des gesamten Thyroidea-Parenchyms ein (WOLLMAN/NEVE, 1971a; PENEL et al., 1982). Im allgemeinen wird mehr als ein reifer U-Follikel pro Lappen gefunden. Das Volumen und die Anzahl der reifen U-Follikel variiert weit von Thyroidea zu Thyroidea (WOLLMAN/NEVE, 1971b; KRUPP, 1972; SWARUP/DAS, 1978), nimmt aber stets bis zum Erreichen des sechsten Lebensmonats zu (KRUPP, 1972; PETKO, 1975). WOLLMAN/NEVE (1971a,b) zählen mehr als 12 U-Follikel in einem Thyroidea-Lappen.

Lage:

Die reifen U-Follikel liegen im allgemeinen im Zentrum des Throidea-Lappens. Sie sind zwischen den T-Follikeln eingebettet, aber stets durch eine Basalmembran und Bindegewebe von diesen getrennt (ISLER et al., 1968; CALVERT/ISLER, 1970; WOLLMAN/NEVE, 1971a; SWARUP/DAS, 1978). Sie können aber auch in der Peripherie des Thyroidea-Lappens liegen (WOLLMAN/NEVE, 1971b; WOLLMAN/HILFER, 1977).

Morphologie:

Die reifen U-Follikel haben vorwiegend sphärische Gestalt. Es werden aber auch kanal- oder zystenartige Strukturen bzw. geschlossene Röhren beschrieben, die gerade, kurvig oder verzweigt sein können (CALVERT/ISLER, 1970; WOLLMAN/NEVE, 1971b; CALVERT, 1972a,b; KRUPP, 1972; PETKO, 1975). Die U-Follikel können einen Durchmesser von 400 µm erreichen. Die beträchtliche Größe wird nicht durch eine Dickenzunahme der Wand, sondern durch Anschwellen des Lumens, aufgrund der vermehrten Anhäufung an abgeschlifferten Zellen, verursacht (CALVERT, 1975).

Die Wände der reifen U-Follikel haben einen charakteristischen Aufbau und werden von einem zwei- oder mehrschichtigen Epithel, welches in Höhe und Charakter variiert, gebildet (CALVERT/ISLER, 1970; NEVE/WOLLMANN, 1971; SWARUP/DAS, 1978). Das Epithel setzt sich aus drei verschiedenen Zellarten zusammen, von denen die apikalen U-Zellen und die "mucous"-Zellen Kontakt zum Lumen haben, während die basalen U-Zellen der U-Follikel-Basalmembran direkt aufliegen (CALVERT/ISLER, 1970).

U-Follikel können mit Ultimobranchialen Kanälen und "mixed" Follikeln in Verbindung stehen (CALVERT, 1975). In 4 Wochen alten Ratten kann der reife U-Follikel wie eine große verzweigte Röhre aussehen. Von seiner Wand kann ein Ultimobranchialer Kanal ausgehen, der zwischen die T-Follikel zieht und mit "mixed" Follikeln in direkten Kontakt steht. Die meisten U-Follikel haben jedoch keinen Kontakt zu den Ultimobranchialen Kanälen und den "mixed" Follikeln (CALVERT, 1975).

2.3.1.1 Basale U-Zellen

Synonyma: Zellen ultimobranchialen Ursprungs
"subjacent squamous" Zellen

Die relativ kleinen, flachen bis isoprismatischen basalen U-Zellen liegen der Basalmembran des reifen U-Follikels direkt auf und sind zwiebelschalenartig angeordnet (CALVERT/ISLER, 1970; NEVE/WOLLMAN, 1971; PETKO, 1975). Das basale Plasmalemm bildet die, für die basalen U-Zellen charakteristischen Halbdesmomen aus (WOLLMAN/NEVE, 1971a). Der auffallend enge Kontakt benachbarter basaler U-Zellen wird durch das geschlängelte, stark eingefaltete laterale Plasmalemm und durch die hohe Anzahl an Desmosomen gewährleistet (CALVERT/ISLER, 1970; NEVE/WOLLMANN, 1971).

Morphologie :

Die flachen Zellen besitzen nur geringe Mengen Zytoplasma. Der abgeflachte Nukleus ist mehr oder weniger stark eingekerbt und der Nukleolus je nach Funktionszustand sichtbar (CALVERT/ISLER, 1970). Die in großer Zahl vorkommenden Mitochondrien sind über das gesamte

Zytoplasma verteilt. Sie besitzen eine dichte Matrix und ihre Cristae sind zur Längsachse orientiert. Der Golgi-Apparat ist deutlich, während das granuläre Endoplasmatische Retikulum nur mäßig entwickelt ist. Die Zahl der freien Ribosomen ist groß. Nahe des basalen Plasmalemmas liegen einige Pinozytosevesikel (NEVE/WOLLMAN, 1971). Dicke Fibrillenbündel liegen frei im Zytoplasma oder stehen mit den zahlreichen Desmosomen in Verbindung (WOLLMAN/NEVE, 1971a,b; PETKO, 1975).

Funktion:

Die basalen U-Zellen besitzen Stammzellfunktion und können mit den Epidermiszellen der Haut verglichen werden. Die basalen U-Zellen unterziehen sich einer Differenzierung und gehen schließlich in die apikalen U-Zellen über. Die apikalen U-Zellen zeigen Zeichen der Degeneration, ihr Nukleus wird pyknotisch und schließlich schilfern sie ins Lumen ab (CALVERT, 1975; WOLLMAN/HILFER, 1977).

2.3.1.2 Apikale U-Zellen

Synonyma: Zellen ultimobranchialen Ursprungs
"lumen-bordering" Zellen

Die apikalen U-Zellen begrenzen das Lumen des U-Follikels mit einer einzigen Lage (CALVERT/ISLER, 1970; PETKO, 1975)

Morphologie:

Sie besitzen größere Mengen an Zytoplasma als die basalen U-Zellen und sind folglich größer. Sie sind im allgemeinen flach, können aber auch iso- bis hochprismatische Gestalt besitzen. Der relativ große Nukleus ist eingekerbt und liegt zentral. Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt und liegt in der Nähe des Nukleus (CALVERT/ISLER, 1970). Das granuläre Endoplasmatische Retikulum ist mäßig entwickelt und es werden nur wenige freie Ribosomen beschrieben. Die Fibrillen sind größtenteils im Zytoplasma verteilt und werden nicht in Bündeln gesehen (CALVERT/ISLER, 1970; NEVE/WOLLMAN, 1971). Gelegentlich treten im apikalen Zytoplasma elektronendichte Granula von 200-400 nm im Durchmesser auf (PETKO, 1975).

An den Kontaktstellen zu den benachbarten U-Zellen, bildet das laterale Plasmalemm zahlreichen Desmosomen aus (CALVERT/ISLER, 1970). Im Bereich des basalen Plasmalemm sind keine Halbdesmosomen nachweisbar (NEVE/WOLLMAN, 1971b). Das apikale Plasmalemm bildet kurze, stöckelig, gelegentlich auch verzweigte Mikrovilli aus, die einen Durchmesser von ca. 0,3 µm und eine Länge von 0,6 µm besitzen (CALVERT/ISLER, 1970; WOLLMAN/NEVE, 1971a).

2.3.1.3 Mucous-Zellen

Kommen sehr selten in der Wand des U-Follikels vor und haben Kontakt zum Lumen.

Morphologie:

Sie besitzen einen flachen Nukleus, der im basalen Bereich der Zelle liegt und nur eine geringe Anzahl an

Mitochondrien. Der Golgi-Apparat ist deutlich, während das Endoplasmatische Retikulum nur mäßig entwickelt ist. Neben einer geringen Anzahl freier Ribosomen liegen im Zytoplasma zahlreiche Vesikel unterschiedlicher Größe und Dichte. Der Durchmesser der Vesikel beträgt im Durchschnitt 1,8 μm .

Das apikale Plasmalemm zeigt nur wenige kurze Mikrovilli. Mit benachbarten Zellen sind die "mucous"-Zellen durch Desmosomen verbunden (CALVERT/ISLER, 1970).

2.3.2 S-Kanäle

In vielen Fällen werden auch tubuläre Strukturen gefunden, deren Wand aus ein oder zwei Lagen kleiner Epithelzellen aufgebaut ist. Die äußere Epithellage der S-Kanäle wird von isoprismatischen Zellen gebildet, die relativ wenig Zytoplasma und einen kleinen ovalen hyperchromatischen Kern enthalten. Die innere Epithellage wird von größeren Epithelzellen gebildet, die degenerieren und sich ins Lumen abschuppen. Die Morphologie dieser Zellen entspricht den apikalen bzw. basalen U-Zellen der reifen U-Follikel. Im Lumen dieser S-Kanäle werden viele abgeschuppte Zellen und pyknotische Kerne gefunden (CHRISTOV et al., 1973)

2.3.3 Mixed Follikel

Sie werden neben den reifen U-Follikeln und den S-Kanälen, als dritte epitheliale Komponente des Ultimobranchialen Parenchyms adulter Ratten betrachtet (CALVERT, 1975). Die "mixed" Follikel sind durch das Auftreten von typischen T-Follikelepithelzellen, P-Zellen und U-Zellen charakterisiert (WOLLMAN/NEVE, 1971a; CALVERT,

1972a,b; CALVERT, 1975). Sie werden häufig in der Rattenthyroidea gesehen.

Nach ihrem morphologischen Erscheinungsbild werden drei Arten von "mixed" Follikel unterschieden:

- a. Runde, sphärische oder irregulär gestaltete "mixed" Follikel, deren Wand sich, sowohl aus typischen T-Follikelepithel als auch aus U-Zellen zusammensetzt (CALVERT, 1975). Je nach Größe des "mixed" Follikels nehmen die am Aufbau der Wand beteiligten, verschiedenen Zellarten einen unterschiedlich großen Anteil am Epithel ein. Je größer das Volumen des mixed Follikels, umso größer ist der Anteil der T-Follikel-epithelzellen (WOLLMAN/NEVE, 1971a; CALVERT, 1975).
- b. "Mixed" Follikel, die vorwiegend von typischen T-Follikelepithel begrenzt sind, aber eine deutliche tubuläre Komponente besitzen. Der tubuläre Anteil wird von mehrschichtigen U-Zellen mit flachen Nukleus gebildet.
- c. "Mixed" Follikel, die tubuläre Gestalt haben aber in ihrer Wand Abschnitte besitzen, die aus einschichtigen isoprismatischen T-Follikelepithelzelle aufgebaut sind.

Es werden auch Grenz- und Übergangsformen der oben genannten "mixed" Follikel-Arten beschrieben (CALVERT, 1975).

Morphologie:

Die Wand der "mixed" Follikel wird von typischen T-Follikelepithelzellen, P-Zellen, "mucous"-Zellen sowie

apikalen und basalen U-Zellen aufgebaut. "Mixed" Follikeln mit geringem Volumen besitzen nur wenige T-Follikel-epithelzellen, größere "mixed" Follikel einen höheren Anteil an typischen T-Follikel-epithel (CALVERT, 1975). Der Übergang zwischen den typischen T-Follikel-epithelzellen und den U-Zellen ist abrupt. Eine T-Follikel-epithelzelle liegt direkt neben einer apikalen oder basalen U-Zelle. Die Entfernung dieser beiden Zellen beträgt 10-20 nm, die Zellen sind durch Desmosomen miteinander verbunden (WOLLMAN/HILFER, 1977).

P-Zellen sind nur selten in der Wand des "mixed" Follikels zu sehen. Sie besitzen spezifische Granula mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 150-400 nm und unterschiedlicher Elektronendichte. Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt, das Endoplasmatische Retikulum besitzt flache Zisternen. Zahlreiche freie Ribosomen sind im Zytoplasma verteilt. P-Zellen haben keinen Kontakt zum Lumen (CALVERT/ISLER, 1970; WOLLMAN/NEVE, 1971a,b). Auch die apikalen und basalen U-Zellen sind deutlich von den T-Follikel-epithelzellen zu unterscheiden (STOECKEL/PORTE, 1970; CALVERT, 1972a, 1975). Die T-Follikel-epithelzellen enthalten granuläres Endoplasmatisches Retikulum mit zahlreichen flachen Zisternen, während die U-Zellen nur geringe Mengen an granulärem Endoplasmatischem Retikulum enthalten. Einige U-Zellen enthalten reichliche Vorräte an Glykogen-Granula (CALVERT/ISLER, 1970; WOLLMAN/NEVE, 1971a).

2.4 LUMINALER INHALT DER ULTIMOBRANCHIALEN STRUKTUREN

Der luminale heterogene Inhalt setzt sich aus verschiedenen Phasen zusammen, deren Anteil und Zusammensetzung variabel ist (SWARUP/DAS, 1978).

2.4.1 Azelluläres Material

Das azelluläre Material setzt sich aus zwei Komponenten zusammen, dem kolloidähnlichen und dem amorphen Material. Das kolloidähnliche Material zeigt positive PAS-Reaktion und ist dem Kolloid der T-Follikel sehr ähnlich. Es lagert sich an die Oberfläche der typischen T-Follikel-epithelzellen und gelegentlich an die der apikalen U-Zellen an (NEVE/ WOLLMAN, 1971). Das amorphe Material hat geringerer Elektronendichte als das kolloidähnliche Material, besitzt aber ein relativ dichtes feines Netzwerk, das sich nicht mit dem kolloidähnlichen Material vermischt und als zusammenhängende Phase im Kolloid liegt. Es benetzt die Oberfläche der Zelltrümmer und die der apikalen U-Zellen. Liegen U- und T-Zellen nebeneinander, umhüllt das amorphe Material die Oberfläche der U-Zelle bis zum Grenzpunkt der T-Follikel-epithelzelle. Ursache hierfür ist die unterschiedliche chemische Zusammensetzung der Plasmamembranoberflächen der U- und T-Follikel-epithel-Zellen (NEVE/WOLLMAN, 1971).

2.4.2 Zelltrümmer

Mit dem Vorgang der Desquamation der apikalen U-Zellen kommt es zur Ansammlung von Zelltrümmern im Lumen. Neben abgeschuppten apikalen U-Zellen, pyknotische Kerne, Zellorganellen und Zelltrümmern werden im Lumen der U-Follikel auch Vakuolen gesehen. Diese Vakuolen beinhalten ein fein vernetztes Material, das sich auch in den Vesikeln der U-Zellen nachweisen läßt (CALVERT/ ISLER, 1970; NEVE/ WOLLMAN, 1971). Dies gibt Anlaß zu der Vermutung, daß die U-Zellen sekretorische Aktivität besitzen und ihr Sekret in Form der holokrinen Sekretion abgeben (NEVE/WOLLMAN, 1971).

VIII SPEZIELLE MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DER THYROIDEA DER MAUS

1 T-FOLLIKELE DER MAUS

Verteilung

Die T-Follikel bilden ca. 90 Vol.% des gesamten Thyroideagewebes (NEVE/WOLLMAN, 1971). Während in der Peripherie große Follikel liegen, kommen in den zentralen Bereichen der Thyroidea kleinere T-Follikel vor (YAGIZAWA, 1956; COTECHIN/ROE, 1967; WECHBANJONG et al., 1979). Zwischen benachbarten Follikeln sind keine oder nur ganz wenige Bündel von Bindegewebe zu sehen (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957). Die Gesamtzahl der T-Follikel pro Thyroidea bleibt im Laufe des Lebens konstant (STUDER et al., 1978).

Funktion:

Das Maß der Sekretion wird von TSH kontrolliert. Die Epithelhöhe und die Menge des gespeicherten Kolloids im T-Follikel sind mit dem Grad der Aktivität der Thyroidea eng verbunden (LUPULESCU/PETROVICI, 1968; WOLLMAN, 1980). Hohes Follikel­epithel und eine geringe Menge an Kolloid sind charakteristisch für aktive Sekretion, während niedriges Epithel und eine große Menge an gestapeltem Kolloid eine geringe Aktivität anzeigen (ERMANS et al., 1972; ERICSON/ENGSTRÖM, 1978). Den unterschiedlichen Funktionsstatus kann man an Hand der Follikelgröße bestimmen, da mit Zunahme der Follikelgröße die Jodabgabe sinkt und Thyreoglobulin im Follikel gestapelt wird (SILVERSTEIN, 1960; LOEWENSTEIN/WOLLMAN, 1970).

Morphologie:

Die T-Follikel haben eine unregelmäßige kugelige Gestalt (YAGIZAWA, 1956; NEVE/WOLLMAN, 1971; CORDIER et al., 1976). Der Durchmesser von Maus-Follikeln wird unterschiedlich mit 24-60 μm (KOLMER, 1931) bzw. 16-90 μm (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957) bzw. 74-131 μm (YAGIZAWA, 1956) angegeben. In Zwergmäusen beträgt der Durchmesser des größten Follikels nur ca. 50% der Follikelgröße normaler Mäuse (BARTKE, 1964).

Geschlecht:

Analysen der Messung der Epithelhöhe und des Durchmessers der Follikel ergeben in den ersten zehn Lebensmonaten keine unterschiedlichen Werte bei männlichen und weiblichen Mäusen gleichen Alters (SMITH/STARKEY, 1940; JACOBS, 1958).

Alter:

Mit zunehmenden Alter besonders im Verlauf der ersten fünf Lebensmonate, zeigt sich eine deutliche Abnahme der Höhe des Follikelepithels. Der Follikeldurchmesser jedoch steigt mit zunehmenden Alter an. JACOBS (1958) stellt fest, daß sich der durchschnittliche Follikeldurchmesser bei C_3H -Mäusen und C_{57} -Mäusen gleichen Alters unterscheidet. C_3H -Mäuse haben einen bedeutend größeren Follikeldurchmesser als C_{57} -Mäuse. Bis zum 10. Lebensmonat wird diese Tendenz beibehalten. Über den letzten Zeitabschnitt erfolgt jedoch ein geringerer Anstieg des Follikeldurchmessers (JAKOBS, 1958).

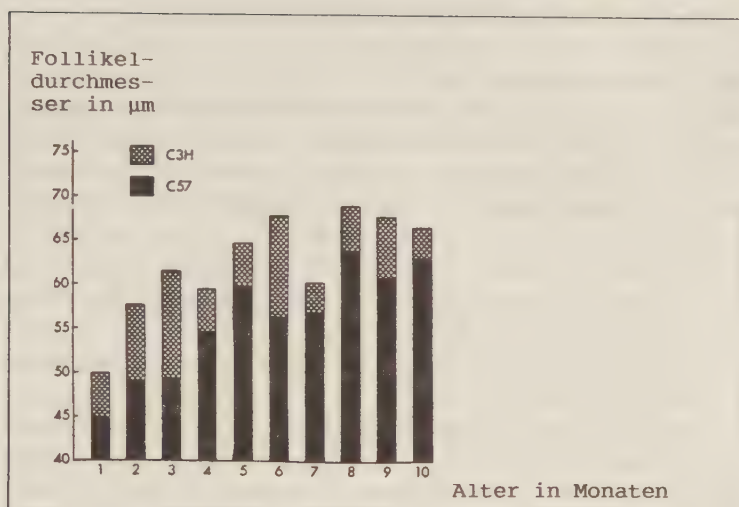


Abb.11: Durchschnittliche Durchmesser der T-Follikel von $\text{C}_{3\text{H}}$ - und C_{57} - Mäusen vom 1. bis 10. Lebensmonat (aus JACOBS, 1958).

COTECHIN/ROE (1967) stellen fest, daß zum Zeitpunkt der Geburt die Thyroidea gut organisierte Follikel enthält. Am 30. Tag post natum, zum Zeitpunkt der sexuellen Reife, sinkt der Kolloidgehalt deutlich ab und steigt bis zum 38. Tag wieder an. Am 60. Tag werden unterschiedlich große Follikel gesehen. In älteren Mäusen wird die allgemeine Follikelgröße gleichmäßiger (SMITH/STARKEY, 1940).

Aufgrund biochemischer Daten ist bekannt, daß sich die Aktivitäten der gesamten Thyroidea mit dem Alterungsprozeß vermindern (HANSEN et al., 1975). Die Abnahme der Höhe des Follikel­epithels und der Anstieg des Durchmessers der Thyroidfollikel mit zunehmenden Alter

bestätigen diese Ergebnisse (SMITH/STARKEY, 1940; BLUMENTHAL, 1955; FROLKIS et al., 1973; FUJITA et al., 1980; TAMURA/FUJITA, 1981).

Neben der Akkumulation von Lipofuszingranula in der T-Follikelepithelzelle (IVES et al., 1975), stellt sich der Alterungsprozeß der Thyroidea durch zwei morphologisch unterschiedliche Follikeltypen dar (TAMURA/FUJITA, 1981):

- a. Mit Hilfe autoradiographischer Untersuchungen wird gezeigt, daß in der alternden Maus eine ständig steigende Zahl der Follikel die Fähigkeit verliert Jod zu binden (STUDER et al., 1978). Diese "cold"-Follikel erscheinen erstmals bei fünf Monate alten Tieren und können bei 13 Monate alten Tieren bis 80% der Follikelfraktion ausmachen (STUDER et al., 1978). TAMURA/FUJITA (1981) stellen dagegen bei 10 bis 20 Monate alten Tieren nur 20% "cold"-Follikel fest.

Der Durchmesser der sphärischen "cold"-Follikel ist bedeutend größer als der "normaler" Follikel. Sie sind immer von einem flachen Epithel begrenzt. Oft breiten sich die Follikelepithelzellen sehr weit aus, ihr Nukleus wird sehr flach. Die Zellen enthalten große Mitochondrien, große Sekundärlysosomen und ein deutlich ausgeprägtes Endoplasmatisches Retikulum. Der Golgi-Apparat ist nur mäßig ausgebildet (STUDER et al., 1978; TAMURA/FUJITA, 1981).

- b. T-Follikel mit T-Follikelepithelzellen, die einem Degenerationsprozeß unterliegen. Die Zellen behalten ihre isoprismatische Gestalt, das Endoplasmatische Retikulum zeigt jedoch geschwollene Zisternen und im Zytoplasma liegen eine Fülle von Sekundärlysosomen (TAMURA/FUJITA, 1981).

1.1 T-FOLLIKELEPITHELZELLEN DER MAUS

Die T-Follikelepithelzellen bilden zusammen mit den P-Zellen, die nur einen geringen Prozentsatz ausmachen, das T-Follikelepithel. Sie grenzen mit ihrer apikalen Fläche an das kolloidgefüllte Lumen und liegen mit ihrer basalen Fläche der T-Follikelmembran auf (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957; FUJITA et al., 1980). Die Gesamtzahl der T-Follikelepithelzellen pro Thyroidea bleibt im Verlauf des Lebens konstant (STUDER et al., 1978).

Morphologie:

Die Höhe der T-Follikelepithelzellen ist vom Aktivitätszustand der Thyroidea abhängig (JACOBS, 1958; CORDIER et al., 1976). Die Höhe der T-Follikelepithelzellen männlicher und weiblicher Mäuse gleichen Alters unterscheidet sich nicht (JACOBS, 1958). Die T-Follikelepithelzellen verschiedener Mausrasen (Abb.12) zeigen jedoch Unterschiede in der Höhe.

Das Epithel der T-Follikel unstimulierter Mäuse besitzt isoprismatische Gestalt und relativ viel Zytoplasma (BARTKE, 1964). Die durchschnittliche Höhe der Zellen beträgt 7,5 μm (BARTKE, 1964) bzw. 6-7 μm (WELSCH et al., 1969). Bei hypophysektomierten Mäusen flachen die Epithelzellen auf eine Höhe von 2 μm ab, in stimulierten Drüsen können die T-Follikelepithelzellen eine Höhe von 16 μm erreichen (WOLLMAN, 1980).

Das Epithel der Zwergmäuse wird aus kleinen flachen Zellen mit spärlichen Zytoplasmaanteil gebildet. Die Zellhöhe liegt bei 5 μm (BARTKE, 1964).

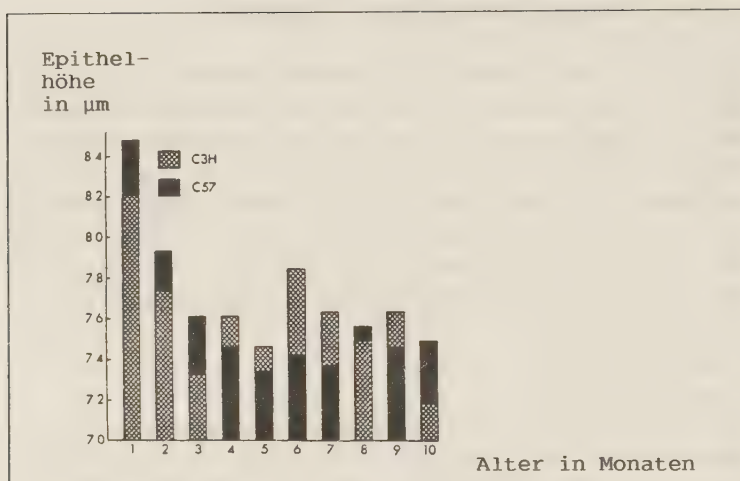


Abb.12: Darstellung der Höhe des Follikelepithels vom 1. bis 10. Lebensmonat von C₃H- und C₅₇- Mäusen (aus JACOBS, 1958).

Der runde bis ovale Nukleus liegt exzentrisch in der basalen Region und hat einen Durchmesser von 5 µm. Seine Längsachse liegt parallel zum basalen Plasmalemm (BARTKE, 1964; LUPULESCU/PETROVICI, 1968). Seine Kernmembran ist 180-359 Å dick. Er beinhaltet runde oder irregulär geformte osmiophile Partikel konstanter Größe (ca. 130 Å), die an der inneren Kernmembran und am Nukleolus angeheftet sind. Im restlichen Karyoplasma sind wenige Partikel, die eine geringe Verschattung dieser Bereiche bewirken, verteilt. Die Kernporen sind ca. 400 Å weit (EKHOLM/ SJÖSTRAND, 1957; FUJITA et al., 1980). Die meist stabförmig, abgerundeten Mitochondrien sind über das gesamte Zytoplasma verteilt. Sie sind deutlich zu sehen und fallen durch regelmäßige Gestalt und große

Anzahl auf (SATO et al., 1966; MIYAGAWA et al., 1982). Die unterschiedlich langen Mitochondrien, haben eine konstante Breite von $0,25 \pm 0,016 \mu\text{m}$. Die gesamte Dicke der äußeren mitochondrialen Lamelle beträgt $165 \pm 4 \text{ \AA}$, die der inneren mitochondrialen Lamelle $180 \pm 3 \text{ \AA}$, der Zwischenraum ist ca $250\text{--}800 \text{ \AA}$ weit. Die Gesamtdicke der mitochondrialen Membran beträgt $530\text{--}1090 \text{ \AA}$ (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957). Im Inneren der Mitochondrien werden deutliche Cristae gesehen, von denen die meisten senkrecht zur Längsachse des Mitochondriums orientiert sind (LUPULESCU/PETROVICI, 1968). Die Matrix der Mitochondrien besitzt hohe Elektronendichte und ist fein granuliert. Ihre Granula besitzen einen Durchmesser von $500 \text{ \AA}$ (MIYAGAWA et al., 1982).

Der Golgi-Apparat liegt in der Nähe des Nukleus und besteht aus mehr oder weniger parallel angeordneten Membranen mit welligem Verlauf. In Verbindung mit diesen Membranen werden einige vakuoläre Räume unterschiedlicher Größe gefunden. Als dritte Komponente des Golgi-Apparates wird die große Anzahl kleiner Vesikel, die um die Membranen und Vakuolen liegen, angesehen (FUJITA et al., 1980). Diese kleinen Vesikel haben eine charakteristische Oberflächenmembran und eine konstante Größe von ca. $400\text{--}800 \text{ \AA}$ (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957; SATO et al., 1966; WELSCH et al., 1969; MIYAGAWA et al., 1982). Im apikalen Zytoplasma liegen, abhängig vom Funktionsstatus der Zelle, eine unterschiedlich große Anzahl Vesikel. Sie unterscheiden sich in Größe, Dichte und Inhalt (PANTIC, 1974). Zwei Arten von großen Vesikeln, die von einer ca. $50 \text{ \AA}$ dicken Membran begrenzt sind, werden unterschieden (TAMURA/FUJITA, 1981).

1.1.1 Exocytotische Vesikel

Sie besitzen eine regelmäßige runde Gestalt. Die Größe der Vesikel variiert, liegt aber meist im Bereich zwischen 0,15 und 0,80 μm im Durchmesser. Ihr Inhalt ist homogen und elektronendicht. Sie beinhalten kleine Anhäufungen von runden, sehr dichten Partikeln von einer Größe von 70 Å im Durchmesser (TAMURA/FUJITA, 1981).

1.1.2 Endocytotische Vesikel und Kolloidtröpfchen

Sie haben runde oder ovale Gestalt und eine gewellte Außenlinie. Ihre Größe variiert beträchtlich und wird zwischen 0,15 μm und 2,20 μm angegeben. Der heterogene Inhalt, ist unregelmäßig verteilt und mäßig dicht. Innerhalb der Membran existiert ein weniger elektronendichter schmaler Rand von ca. 100 Å Breite (MIYAGAWA et al., 1982).

Zusätzlich zu diesen Granula findet man in jeder Zelle hauptsächlich in der apikalen Zone eine unterschiedliche Anzahl von Lysosomen. Sie haben runde Gestalt und sind meist kleiner (40–100 nm) als die oben beschriebenen Vesikel bzw. Tröpfchen. Der mäßig dichte Inhalt ist homogen und ihre Grenzmembran ist dicker als die der Kolloidtröpfchen. Häufig werden die Lysosomen beim Verschmelzungsvorgang mit den Kolloidtröpfchen beobachtet (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957; MIYAGAWA et al., 1982).

Das Endoplasmatische Retikulum ist über das gesamte Zytoplasma verteilt, liegt aber vorwiegend in der Mitte und in den basalen Anteilen. Es ist gut entwickelt und unregelmäßig dilatiert (NANBA/FUJITA, 1969). Es besteht aus einer dünnen basalen Membran von 55 ± 3 Å Dicke. In den Zisternen liegt ein homogenes Material von geringer

Elektronendichte. Die Distanz zwischen zwei Membranpaaren ist ziemlich konstant und beträgt ca. 500 Å. Der Außenfläche der Membranen des Endoplasmatischen Retikulums sind Ribosomen von ca. 145 ± 9 Å im Durchmesser angeheftet. Die Gestalt der Ribosomen ist unterschiedliche. Es werden irreguläre, runde, recht- und dreieckige Formen beschrieben. Die Ribosomen liegen in den Membranen in gleichmäßigen Abständen von 150-350 Å auf (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957).

Das apikale Plasmalemm ist nur 60 ± 5 Å dick und besitzt Mikrovilli. Es handelt sich um zytoplasmatische Vorsprünge, die keine fibrillären Fasern enthalten. Die Anzahl und Gestalt variiert weit von dünnen fingerförmigen bis zu stumpfen Ausbuchtungen (ISHIMURA et al., 1976). Die Länge der Mikrovilli ist von ihrem funktionellen Status abhängig, es wird eine maximale Länge von ca 0,44 µm und eine maximale Breite von 0,14 µm angegeben (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957; WELSCH et al., 1969; MIYAGAWA et al., 1982).

Die T-Follikelepithelzellen von 10-20 Monate alten Mäusen, die die "cold"-Follikel begrenzen haben unterschiedliche Morphologie. Sie besitzen eine stark abgeflachte Gestalt und meist nur eine Höhe von 0,1-1 µm. Zellen die ihre isoprismatische Gestalt beibehalten zeigen starke Degenerationserscheinungen. Neben extrem ausgedehnten rauen Endoplasmatischen Retikulum besitzen sie relativ große Mitochondrien, autophagische Vakuolen und nur geringe Mengen zytoplasmatischer Matrix (TAMURA/FUJITA, 1981).

Die Follikelzellen der Zwergmäuse bilden ein squamöses oder isoprismatisches Epithel. Die Nukleus/Zytoplasma-Relation ist höher als bei "normalen" Mäusen. Der Nukleus ist ovoid oder flach und seine Hauptachse liegt

parallel zum basalen Plasmalemm der Zelle (BARTKE, 1964; CORDIER et al., 1976). Die Mitochondrien sind über das gesamte Zytoplasma verteilt und besitzen runde bis verlängerte Form. Der Golgi-Apparat und das raue Endoplasmatische Retikulum ist nur mäßig entwickelt. Die Mikrovilli sind dürftig ausgebildet und sehr kurz (CORDIER et al., 1976).

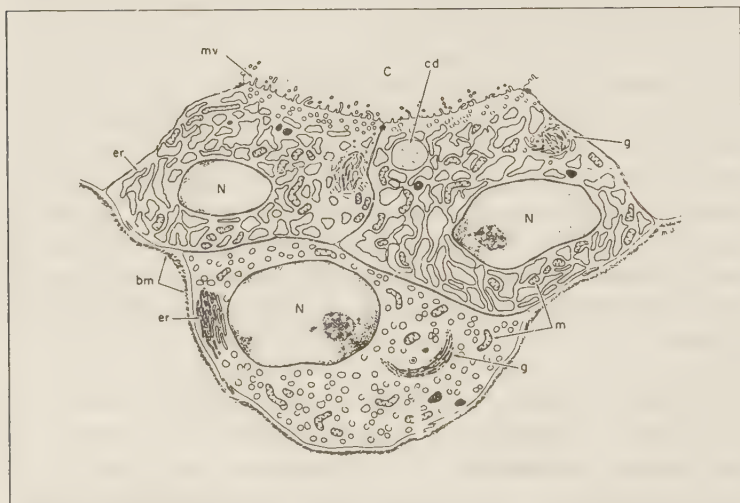


Abb.13: Schematische Darstellung der T-Follikelepithel- und P-Zelle aus YOUNG/LEBLOND (1963). (bm) Basalmembran, (c) Kolloid, (g) Golgi-Apparat, (er) Endoplasmatisches Retikulum, (cd) Kolloidtröpfchen, (m) Mitochondrien, (mv) Mikrovilli, (n) Nukleus.

1.2 P- (PARAFOLLIKULÄRE) ZELLEN DER MAUS

Die P-Zellen liegen hauptsächlich in den zentralen Anteilen beider Thyroidea-Lappen (LIETZ/ZIPPEL, 1969; WELSCH et al., 1969; KAMEDA, 1971; LIETZ, 1971; MELANDER et al., 1971)

Häufigkeit und Vorkommen:

Die P-Zellen bilden nur 1% der Gesamtepithelmasse der Thyroidea (MARKS, 1969). Ihre Verteilung in der Thyroidea ist sehr unterschiedlich. In einigen Bereichen kommen wenige P-Zellen vor, in anderen sieht man größere Gruppen (RITZEN et al., 1965). In der Peripherie und in der Nähe des Isthmus werden keine P-Zellen gesehen (NUNEZ/GERSHON, 1978; WECHBANJONG et al., 1979).

Die P-Zellen sind meistens in Gruppen angeordnet, die immer eine enge Beziehung zu den T-Follikeln besitzen und von deren Basalmembran umhüllt sind (ERICSON, 1970; MELANDER et al., 1971; WECHBANJONG et al., 1979). Gelegentlich sind solche Gruppen recht groß und werden von 10-20 Zellen gebildet. Es kommen aber auch einzelne P-Zellen vor, die in para- oder interfollikulärer Lage liegen (RITZEN et al., 1965; NANBA/FUJITA, 1969). Sie sind immer durch Zytoplasmaausläufer der T-Follikel-epithelzellen vom Kolloid getrennt (NANBA/FUJITA, 1969).

WELSCH et al. (1969) stimmen nicht mit AZZALI (1964, 1968) überein, daß P-Zellen keinen Kontakt zum Lumen haben. Häufig werden eindeutige P-Zellfragmente im Kolloid gefunden (PEARSE, 1966; WELSCH et al., 1969). ERICSON (1970) kann in keinem Fall P-Zellfragmente im Lumen nachweisen und interpretiert die früheren Ergebnisse als Artefakte.

WECHBANJONG et al. (1979) untersuchen die Anzahl der P-Zellen im Verlauf der ersten Lebenswochen. Sie stellen fest, daß die durchschnittliche P-Zellanzahl bei alten Mäusen achzehn Mal höher liegt als bei einen Tag alten Tieren. Das Gesamtvolumen der Thyroidea ist bei acht Wochen alten Mäusen vierzehn Mal höher als bei einen Tag alten Tieren.

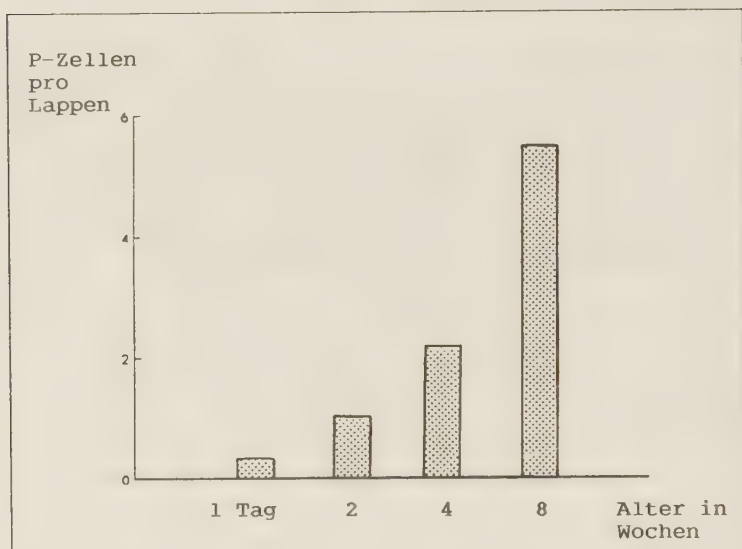


Abb.14: Einfluß des Alters (in Wochen) auf die Gesamtzahl der P-Zellen (in 1000) pro Lappen (aus WECHBANJONG et al., 1979).

Durchschnittliche Anzahl pro Lappen: 1-Tag alte Tiere besitzen 304, zwei Wochen alte Tiere 998, vier Wochen alte Tiere 2159 und acht Wochen alte Tiere 5453 P-Zellen pro Lappen (WECHBANJONG et al., 1979).

Morphologie:

Während WELSCH et al. (1969) die P-Zellen als runde bis ovale Zellen beschreiben, weist ERICSON (1970) auf ihre stets verlängerte Gestalt und ihre häufig auftretenden, stabförmigen Zytoplasmaausläufer hin. Das Zytoplasma der P-Zellen ist meist heller als das von T-Follikelzellen, kann aber auch dunkler sein (EKHOLM, 1964; SATO et al., 1966). Folglich werden helle und dunkle P-Zellen unterschieden, die Helligkeitsdifferenz wird als unterschiedlicher physiologischer Status der P-Zellen interpretiert (WELSCH et al., 1969). Es kommen mehr P-Zellen mit hellerem Zytoplasma vor (RITZEN et al., 1965). ERICSON (1970) unterscheidet bei seinen Untersuchungen nicht zwischen hellen und dunklen P-Zellen.

Der Nukleus ist rund bis oval und liegt basal oder im Zentrum der P-Zelle (EKHOLM/ERICSON, 1968; NANBA/FUJITA, 1969). Häufig ist er auch unregelmäßig gestaltet mit wenigen Einkerbungen versehen (RITZEN et al., 1965; SATO et al., 1966; WELSCH et al., 1969). Auf der Kernmembran liegen Ribosomen und die Nukleoli stellen sich als dichte glomeruläre Körperchen dar (RITZEN et al., 1965; SATO et al., 1966).

Die wenigen Mitochondrien haben rund-ovale, seltener auch stabförmige, längliche Gestalt (EKHOLM, 1964; NANBA/FUJITA, 1969; ERICSON, 1972). Im Vergleich zu den Mitochondrien der T-Follikel-epithelzellen sind diese kleiner und kommen in geringer Anzahl vor (TASHIRO, 1964; SATO et al., 1966; PEARSE, 1966). Ihre äußere Membran erscheint mehr oder weniger stark gekräuselt und ihre Cristae sind unregelmäßig schräg und längs angeordnet.

Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt und liegt supranukleär (NANBA/FUJITA, 1969). Seine Zisternen besitzen

glatte Oberflächen (WELSCH et al., 1969). Er besteht aus 3-5 Gruppen von dilatierten, parallel angeordneten Sacculi sowie vielen Vesikel und Vakuolen. Die Sacculi sind kreisförmig oder in Kurven angeordnet. Kleine Prosekretgranula sind typisch. Einige Vesikel und Sacculi des Golgi-Apparates beinhalten eine unterschiedliche Menge an granuliertem Material (SATO et al., 1966; EKHOLM/ERICSON, 1968; WELSCH et al., 1969; LIETZ, 1971).

Die charakteristischen Organellen der P-Zellen sind die Granula. Sie sind wie zufällig über das Zytoplasma verteilt (WELSCH et al., 1969) oder ordnen sich in der Nähe der interfollikulären Räume an (ERICSON, 1972). Sie kommen in großer Zahl vor und haben einen Durchmesser von ca. 500-1500 Å (MATSUZAWA, 1966) bzw. 1100-1600 Å (ERICSON, 1972) bzw. 2000 Å (MELANDER et al., 1971) bzw. 1500 Å - 4000 Å (NANBA/FUJITA, 1969) im Durchschnitt ca. 2000 Å. Die begrenzenden Membranen sind deutlich sichtbar und 60-70 Å dick. Zwischen der Grenzmembran und dem Granulainhalt befindet sich ein schmaler, wenig elektronendichter Saum. Die Granula schließen eine unterschiedlich elektronendichtes Material ein (MATSUZAWA, 1966). Sie werden als Ort für die Speicherung von Katechol- oder Indolaminen angesehen. WELSCH et al. (1969) unterscheiden zwei Arten von Granula:

- a. Die Typ-A-Granula sind vollständig mit einem dichten homogenen Material angefüllt und der Kontrast zwischen der begrenzenden Membran und dem Inhalt ist gering. Sie erscheinen dunkel und elektronendicht. Die Typ-A-Granula haben einen Durchmesser von ca. 1450 Å (1000-1870 Å) und sind damit geringgradig kleiner als die Typ-B-Granula (EKHOLM, 1964; SATO et al., 1966; ERICSON, 1970, 1972).

- b. Die helleren, weniger elektronendichten Typ-B-Granula, besitzen einen Durchmesser von ca. 1750 Å (1250-2030 Å) (ERICSON, 1972). Ihr Inhalt ist wolzig oder fein granuliert (WELSCH et al., 1969).

Die Häufigkeit des Auftretens der Granula und die relative Menge von dunkleren (Typ-A) und helleren (TYP-B) Arten variiert von Zelle zu Zelle, im gleichen Schnitt. Das rauhe Endoplasmatische Retikulum ist nur spärlich entwickelt und nicht dilatiert (AOI, 1966; PEARSE, 1966; SATO et al., 1966; NANBA/FUJITA, 1969). Seine flachen Zisternen sind parallel oder verzweigt angeordnet (SATO et al., 1966). Liegen die konzentrischen Lamellen kreisförmig oder wirbelartig in der Zelle, werden in ihrem Zentrum häufig Zytoplasmainseln eingeschlossen (WELSCH et al., 1969; ERICSON, 1970; MELANDER et al., 1971). An der Oberfläche lagern sich häufig Ribosomen an. Freie Ribosomen sind spärlich im Zytoplasma, meist aber zu Polysomen zusammengelagert (SATO et al., 1966; EKHOLM/ERICSON, 1968; NANBA/FUJITA, 1969). Lysosomen werden selten in der P-Zelle der Maus gesehen. Sie haben eine dreilagige Grenzmembran von 90 Å Dicke und ihr heterogener elektronendichter Inhalt unterscheidet sie von den Granula. Sie haben einen Durchmesser von 0,5 - 1,5 µm (NANBA/FUJITA, 1969; ERICSON, 1970).

P-Zellen bei Zwergmäusen

Die T-Follikel der Zwergmäuse enthalten P-Zellen, die transparenter und größer als die T-Follikelepithelzellen sind. Die P-Zellen sind in die T-Follikelwand integriert, kommen aber nie mit dem Lumen in Kontakt. Ihr Nukleus enthält feinverdichtetes Chromatin entlang der nukleären Membran (CORDIER et al., 1976). Die Mitochon-

drien kommen zahlreich vor. Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt. Das granuläre Endoplasmatische Retikulum ist über das Zytoplasma in Gestalt langer Sacculi verteilt. Zahlreiche Granula füllen das gesamte Zytoplasma aus. Einige sind sehr dicht mit einem Durchmesser von 1300-1500 Å, andere sind weniger dicht mit einem Durchmesser von 1500-3200 Å (BARTKE, 1964; CORDIER et al., 1976).

Enzymatische Unterschiede von P- und T-Follikelepithelzellen der Maus

Vergleichende Daten enzymhistochemischer Reaktionen, die die Aktivität von Succinat-(SD) und α -Glycerophosphat-(α -GPD) Dehydrogenase, Saure Phosphatase (SPh), unspezifische Esterase (UE) und unspezifische Cholinesterase (ChE) in der T-Follikelepithel- und P-Zelle zeigen (SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977).

	T	P
SD	++	+++
α -GPD	++	++++
SPh	+	+++
UE	+	++
ChE	+	++

Tabelle 09: Vergleich der enzymatischen Reaktionen von T-Follikelepithel- (T) und P-Zellen (P) (aus SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977).

Erklärung: + geringe Reaktion
 ++ mäßige Reaktion
 +++ starke Reaktion
 ++++ sehr starke Reaktion

Als P-Zell-Marker eignen sich bei der Maus Succinat-Dehydrogenase am wenigsten (SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977), die unspezifische Acetylcholinesterase zufriedenstellend (LIETZ, 1971) und die α -Glycerophosphat-Dehydrogenase besser (BESKID/ROSCICZEWSKA, 1968; PEARSE, 1968; LIETZ, 1971; SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977). Die Saure Phosphatase und die unspezifische Esterase eignen sich am besten (SANDRITTER et al., 1956; PEPLER/PEARSE, 1957; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977).

Nachweis der biogenen Amine

Viele Autoren haben sich mit dem Metabolismus, der Speicherung und der Synthese von 5-Hydroxytryptamin beschäftigt (GERSHON/ROSS, 1966; ERICSON, 1970). Monoamine Mechanismen wirken auch in den P-Zellen der Maus, obwohl in ihnen unter physiologischen Bedingungen kein 5-Hydroxytryptamin oder Dopamin nachweisbar ist (LARSON et al., 1966; FALCK/OWMAN, 1965; OWMAN/SUNDLER, 1968). Neben der formalininduzierten Fluoreszenz-Methode (FALCK, 1962), wird die Ultrazentrifugation, die zu einem statistischen Ergebnis führt und die autoradiographische Methode angewandt (GERSHON/ROSS, 1966). Mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie der Thyroidea kann in unbehandelten Mäusen kein 5-Hydroxytryptamin bzw. andere verwandte Amine in den Granula der P-Zellen nachgewiesen werden (FALCK et al., 1964; PEARSE, 1966; FALCK/OWMAN, 1965). Die Mastzellen der Maus, die 5-Hydroxytryptamin enthalten, fluoreszieren gelb (LARSON et al., 1966; PEARSE, 1966; OWMAN/SUNDLER, 1968). Nach Injektion der Aminosäuren 5-Hydroxytryptophan und DOPA werden diese von den P-Zellen aufgenommen und zu den entsprechenden Aminen decarboxyliert (FALCK et al., 1964; RITZEN et al., 1965; PEARSE, 1966; LARSON et al., 1966; FALCK/OWMAN, 1965). In den Granula werden sie in hohen

Konzentrationen gespeichert und führen zum Erscheinen einer gelben Fluoreszenz, nachdem das Gewebe Formaldehydgas ausgesetzt wurde (LARSON et al., 1966).

Nach Injektion ihrer mit ^{14}C oder ^3H markierten Vorstufen (5-HTP, DOPA) können die biogene Amine auch autoradiographisch nachgewiesen werden. Es zeigt sich in der Thyroidea ein "Amines Muster" (ERICSON, 1970; MELANDER et al., 1971).

Immunzytochemie

Immunzytochemische Studien bestätigen, daß zahlreiche P-Zellen Calcitonin Immunreaktivität (BUSSOLATI/PEARSE, 1967; ERICSON, 1968; KRACHT et al., 1968), aber nur wenige P-Zellen Somatostatin-Immunreaktivität besitzen. Die P-Zellen, die eine Somatostatin-Immunreaktivität zeigen, besitzen gleichzeitig auch eine Immunreaktivität gegenüber Calcitonin (KAMEDA et al., 1982).

WECHBANJONG et al. (1979) stellen fest, daß neugeborene Mäuse nur eine geringe Anzahl "Calcitonin-Granula" besitzen. Folglich kommt es nur zu einer geringen Immunreaktivität und eine Aussage über die Gesamtzahl der P-Zellen ist mit Hilfe dieser Methode nicht gewährleistet.

Radioimmunologie

Die radioimmunologischen Bestimmungen von Somatostatin in Thyroidea-Extrakten bestätigen, daß in den P-Zellen von Mäusen nur ganz geringe Mengen Somatostatin gespeichert sind (KAMEDA et al., 1982).

Synonym: "second kind" Follikel

Zusätzlich zu den üblichen T-Follikeln werden in der Thyroidea der Maus eine zweite Art Follikel gefunden (DUNN, 1944; GORBMANN, 1947; WETZEL/WOLLMAN, 1969; WOLLMANN/NEVE, 1971a,b; NEVE/WOLLMAN, 1972), die sich deutlich von den normalen T-Follikeln unterscheiden.

Bei der Maus liegt ein großes System von untereinander verbundenen S-Follikeln vor, das weit ausgedehnt und mit heterogenen kolloidartigem Material angefüllt ist (WETZEL/WOLLMAN, 1969). Etwa 5-10 Volumenprozent tragen die S-Follikeln zum Gesamtparenchym der Thyroidea der Maus bei, häufig nehmen sie aber auch mehr als 10% des Thyroidvolumens ein (WETZEL/WOLLMAN, 1969).

Die S-Follikeln heben sich durch ihre Größe, unregelmäßige Gestalt, Zellzusammensetzung und luminalen Inhalt deutlich vom übrigen Thyroidparenchym ab. Es handelt sich um röhrenartige Strukturen, die sich verzweigen, teilweise blind enden und teilweise mit anderen S-Follikeln verbunden sind (GORBMAN, 1947; WECHBANJONG et al., 1979).

Lage:

Die S-Follikeln liegen meist im Zentrum des Thyroidealappens oder sind über die Thyroidealappen verteilt (WETZEL/WOLLMAN, 1969; NEVE/WOLLMANN, 1971, 1972).

Morphologie:

Die relativ großen S-Follikel haben irreguläre Gestalt und enthalten viele Teilsepten. Die Epithelzellen, die den S-Follikel begrenzen, bilden eine durchgehende Lage, die auch zwei bis mehrschichtig sein kann. Die Epithelzellen liegen der S-Follikel-Basalmembran direkt auf und sind mit ihren lateralen Nachbarzellen stets durch typische Verbindungskomplexe (terminal bars) nahe dem Lumen verbunden. Eine durchgehende Basalmembran umschließt jeden Follikel (WETZEL/WOLLMAN, 1969; NEVE/WOLLMAN, 1972).

Am Aufbau der S-Follikelwand sind fünf verschiedene Zellarten beteiligt, die auf Grund ihrer charakteristischen Ultrastruktur differenziert werden können (WETZEL/WOLLMAN, 1969; NEVE/WOLLMANN, 1971b, 1972)

1. "Ciliated" Zellen
2. Typische T-Follikelepithelzellen
3. P-Zellen
4. AR-Zellen (Zellen mit vorwiegend agranulären Endoplasmatischen Retikulum)
5. AU-Zellen (Zellen ultimobranchialen Ursprungs)

Vorkommen/Häufigkeit:

Die relative Menge der 5 Zelltypen die am Aufbau der S-Follikelwand beteiligt sind, variiert merklich von Follikel zu Follikel. Entweder sind "ciliated" oder AR-Zellen oder beide am Aufbau der S-Follikelwand beteiligt. In 20% der S-Follikel werden keine "ciliated" Zellen gefunden, in 9% werden keine AR-Zellen gefunden und in 20% werden keine P-Zellen gefunden (WOLLMAN/NEVE, 1972).

Die "ciliated"-Zellen sind zu 13% (0-35) (WETZEL/WOLLMAN, 1969) bzw. 10-20% (WOLLMAN/NEVE, 1971a; NEVE/WOLLMAN, 1972) am Aufbau der S-Follikelwand beteiligt. Sie kommen meist einzeln in der S-Follikelwand vor und werden nur selten in Gruppen gesehen.

Morphologie:

Die "ciliated"-Zellen sind groß und ragen gelegentlich kuppelartig ins Lumen hinein (EKHOLM/SJÖSTRAND, 1957; WETZEL/WOLLMAN, 1969).

Ihr Zytoplasma ist relativ spärlich von Zellorganellen besetzt (DUNN, 1944; GORBMANN, 1947 a; VAN DYKE, 1959). Der runde bis oval geformte Nukleus ist häufig zu einer Seite der Zelle verschoben, oder liegt im Zentrum. Die Anzahl der Mitochondrien ist deutlich höher als in den T-Follikelepithelzellen und sie erscheinen auch größer (WETZEL/WOLLMAN, 1969; FUJITA, 1975). Sie sind hauptsächlich um die Basalkörperchen der Zilien zu finden (EKHOLM, 1964). Der in der basalen Region liegende Golgi-Apparat besitzt abgeflachte Lamellen, und nur eine geringe Sekretionsaktivität (WOLLMAN/NEVE, 1971b). Golgi-verbundene Vakuolen werden nur selten gesehen. Eine unterschiedliche Anzahl von dichten Granula sind vorhanden. Die im Zytoplasma verstreut liegenden Zisternen des granulären Endoplasmatischen Retikulum sind im allgemeinen nicht dilatiert und nur gering entwickelt (FUJITA, 1975), während das agranuläre Endoplasmatische Retikulum in besonders großer Menge in einer Lage unter den Basalkörperchen der Zilien liegt. Die Ribosomen sind zu Polysomen zusammengelagert oder kommen einzeln vor (WETZEL/WOLLMAN, 1969).

Es werden einzelne, zwischen die Zilien eingestreute, Mikrovilli gesehen, die eine Länge von 1,8 μm und einen Durchmesser von 0,08 μm besitzen. Gelegentlich werden auch lange verzweigte Mikrovilli-Formen (EKHOLM, 1964) gesehen (im Gegensatz zu den kurzen unverzweigten Mikrovilli der anderen S-Epithelzelltypen), die zum lateralen Zellrand hin dichter werden (NEVE/WOLLMAN, 1972).

Die charakteristischen Organellen sind die Zilien. Sie kommen recht zahlreich vor und haben uniforme Gestalt. Sie haben eine Länge von 6 μm und sind ungleichmäßig über die apikale Zelloberfläche verteilt. Die Zilien erheben sich aus den Basalkörperchen. Ihr struktureller Aufbau ist mit dem anderer Zilien vergleichbar. Sie besitzen ein komplettes Set von axialen Filamenten (9+2-Muster) (WETZEL/WOLLMAN, 1969). Die Zilien schlagen in vivo und verursachen so eine Strömung des luminalen Inhalts, was durch den heterogenen Charakter des Kolloids leicht zu beobachten ist. An ihrer Oberfläche haftet die schaumige Substanz des S-Follikel-Lumens (WOLLMAN/HILFER, 1978).

2.2 T-FOLLIKELEPITHELZELLEN

Die T-Follikelepithelzellen sind zu 41% (WETZEL/WOLLMAN, 1969) bzw. 25-30% (WOLLMAN/NEVE, 1971a; NEVE/WOLLMAN, 1972) am Aufbau der S-Follikelwand beteiligt.

Morphologie:

Die T-Follikelepithelzellen des S-Follikels sind morphologisch nicht von den T-Follikelepithelzellen der T-Follikel zu unterscheiden. Nur ausnahmsweise beinhalten

ihre intrazellulären Kolloid-Tröpfchen eine "schaumige Substanz" (WOLLMAN/NEVE, 1971a).

Insbesondere die strukturellen Bestandteile der Zelle, die in die Kolloid-Synthese und Resorption eingebunden sind, stellen sich deutlich dar. Neben dem aktiven Golgi-Apparat werden dilatierte Zisternen des granulären Endoplasmatischen Retikulums, sowie apikale Vesikel und intrazelluläre Kolloidtröpfchen gesehen. Das luminale Plasmalemm bildet nach TSH-Stimulierung deutliche Pseudopodien aus (WETZEL et al., 1965, NADLER, 1974). Pseudopodien und Kolloidtröpfchen werden in den anderen Zelltypen nicht gesehen (WETZEL/WOLLMAN, 1969).

2.3 P- (PARAFOLLIKULÄRE) ZELLEN

Die P-Zellen sind zu 11% (0-29) (WETZEL/WOLLMAN, 1969) bzw. 10-20% (WOLLMAN/NEVE, 1971; NEVE/WOLLMAN, 1972) am Aufbau der S-Follikelwand beteiligt.

Sie liegen immer in der Nähe, aber nie in direkten Kontakt mit dem S-Follikellumen. Sie treten nach SATO et al. (1966) immer einzeln und nie in Gruppen in der Wand des S-Follikels auf. Sie werden in para- und extrafollikulärer Lage gesehen (WETZEL/WOLLMAN, 1969; ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

Morphologie:

Die P-Zellen des S-Follikels sind morphologisch nicht von der P-Zelle des T-Follikels zu unterscheiden. Desmosomen treten nur ganz selten auf (WOLLMAN/NEVE, 1972).

Sie haben einen runden-ovalen Nukleus, der manchmal unregelmäßige Außenkonturen oder sogar Einkerbungen be-

sitzt (Sato et al., 1966). Die wenigen Mitochondrien haben rund-ovale bis stabförmige Gestalt. Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt, erscheint halbringförmig und besitzt dünne parallele Lamellen. Das rauhe Endoplasmatische Retikulum ist schwach entwickelt und nicht dilatiert. Freie Ribosomen sind häufig zu Polysomen zusammengelagert. Es sind nur einige wenige Lysosomen zu sehen (SATO et al., 1966).

2.4 AR-ZELLEN

AR ist die Abkürzung von "agranulären Retikulum". Die AR-Zelle besitzt auffallend große Mengen an agranulären Endoplasmatischen Retikulum. Dies veranlaßte die Autoren dieser Zelle ihren Namen zu geben (WETZEL/WOLLMANN, 1969; WOLLMAN/NEVE, 1971; NEVE/WOLLMAN, 1972; PANTIC, 1974).

Die AR-ZELLEN sind zu 34% (0-61) (WETZEL/WOLLMAN, 1969) bzw. 25-30% (WOLLMAN/NEVE, 1971; NEVE/WOLLMAN, 1972) am Aufbau der S-Follikelwand beteiligt. Sie tragen zusammen mit den T-Follikelepithelzellen 50-60% zur Bildung der S-Follikelwand bei und treten häufig in Gruppen bis zu 7 Zellen/Gruppe auf.

Morphologie:

Die AR-Zellen sind große runde Zellen, die häufig ins Lumen des S-Follikels hineinragen (WETZEL/WOLLMAN, 1969). Der eingekerbte Nukleus ist häufig mit Ribosomen besetzt. Die zahlreichen Mitochondrien sind sehr groß und erscheinen geschwollen (WOLLMAN/NEVE, 1971b). In der Nähe des Golgi-Apparates werden sogenannte Globules beobachtet. Diese "Globules" kommen nur in ca. 32% der

AR-Zellen vor (WETZEL/ WOLLMAN, 1969; WOLLMAN/NEVE, 1971). Sie sind über das Zytoplasma der AR-Zelle verteilt, meist aber in der apikalen Hälfte oder in Verbindung mit dem Golgi-Apparat zu finden. Die "Globules" sind von einer deutlichen Membran begrenzt und haben einen Durchmesser von ca. $0,7\ \mu\text{m}$ (SATO et al., 1966; PANTIC, 1974).

Der Inhalt der "Globules" stellt sich bei Fixierung mit Glutaraldehyd-Osmium homogen und mäßig dicht, bei Fixierung in Osmium allein jedoch wolzig und weniger dicht dar. Das granuläre Endoplasmatische Retikulum ist nicht dilatiert und liegt in parallelen Reihen im basalen Teil der Zelle. Im restlichen Zytoplasma liegt das deutlich entwickelte agranuläre Endoplasmatische Retikulum. Es variiert im Aussehen und tritt zu 84% in retikulärer Anordnung und zu 16% in vesikuläre Anordnung auf (WETZEL/WOLLMAN, 1969). Es sind auch Übergangsformen zwischen retikulärer und vesikulärer Form zu sehen. In Verbindung mit dem agranulären Endoplasmatischen Retikulum wird im Zytoplasma der AR-Zellen eine unterschiedliche Menge an Glykogen gesehen. Im allgemeinen sind Zellen, die reich an glatten Membranen sind, fähig Glykogen oder Steroide zu synthetisieren oder sekretorische Aktivität zu leisten. Mit Hilfe der Autoradiographie wird die Integration des agranulären Retikulums in die Glykogen-Synthese bewiesen (NEVE/WOLLMAN, 1972).

Die wenigen freien Ribosomen sind im gesamten Zytoplasma verteilt. Die auftretenden Mikrovilli haben einen Durchmesser von $0,1\ \mu\text{m}$ und eine Länge von $0,3\ \mu\text{m}$. Sie sind damit kürzer als die Mikrovilli der T-Follikelepithelzellen (WETZEL/WOLLMAN, 1969; NEVE/WOLLMAN, 1972; PANTIC, 1974).

2.5 AU-ZELLEN oder Zellen ultimobranchialen Ursprungs

Die AU-Zellen sind zu 10-20% am Aufbau der Follikelwand beteiligt (NEVE/WOLLMAN, 1971). Gelegentlich erscheinen sie in Trauben und bilden dann mehrschichtig einen Abschnitt in der S-Follikelwand (NEVE/WOLLMAN, 1972). Häufiger sind sie aber zwischen einer "ciliated"-Zelle oder einer AR-Zelle und der Basalmembran des S-Follikels zu finden (NEVE/WOLLMAN, 1971b; PANTIC, 1974). Die AU-Zellen haben nicht immer Kontakt zum Lumen.

Morphologie:

Die AU-Zellen sind relativ klein. Sie haben eine abgeflachte Gestalt (NEVE/WOLLMAN, 1972) und besitzen nur wenig elektronendichtes Zytoplasma (WETZEL/WOLLMAN, 1969). Der Nukleus hat unregelmäßige Gestalt und liegt im basalen Teil der Zelle. Die Kernmembran ist häufig mit Ribosomen besetzt. Der Golgi-Apparat ist mäßig entwickelt und das granuläre Endoplasmatische Retikulum stellt sich mit flachen Zisternen dar. Es kommen zahlreiche freie Ribosomen vor. Im basalen Teil der Zelle liegen zahlreiche Pinozytosevesikel und dicke Fibrillenbündel. Diese Fibrillenbündel haben oft enge Verbindung zu den Desmosomen (WOLLMAN/NEVE, 1971b). Das basale Plasmalemm bildet die charakteristischen Halbdesmosomen aus (NEVE/WOLLMAN, 1971, 1972; WOLLMAN/HILFER, 1978).

Die AU-Zellen sind den U-Zellen des S-Follikels der Ratte in ihrer Morphologie sehr ähnlich. Die U-Zellen der Ratte besitzen jedoch mehr granuläres Retikulum und keine oder nur wenige Fibrillenbündel (NEVE/WOLLMAN, 1971b).

S-Follikel bei Zwergmäusen

Die S-Follikel der Zwergmäuse sind zahlreicher und deutlicher entwickelt als in normalen Mäusen. Dies kann durch die abnormale Entwicklung der T-Follikelepithelzellen erklärt werden. Bei normalen Mäusen pressen die T-Follikel die S-Follikel zusammen und verhindern so ihre Proliferation (CORDIER et al., 1976). Sie werden leicht durch das Vorhandensein von "ciliated" Zellen identifiziert. Das Lumen erscheint leer (BARTKE, 1964; CORDIER et al., 1976).

2.6 Luminaler Inhalt des S-Follikels

Die Sekretion im S-Follikellumen besteht im allgemeinen aus einer PAS-positiven kontinuierlichen Phase, in der eine PAS-negative diskontinuierliche Phase (Schaum) sowie Zelltrümmer eingebettet sind. Es werden drei Fraktionen unterschieden:

2.6.1 Zelltrümmer

Durch das Abschliffen der Zellen in das Lumen des S-Follikels, kommt es zur Anschoppung von zellulärem Material. Neben unvollständigen Organellen werden auch Fibrillen gesehen, deren Herkunft den AU-Zellen zugeschrieben wird (WOLLMAN/NEVE, 1971; NEVE/WOLLMANN, 1972). Der Bereich des Lumens, in dem vorwiegend Zelltrümmer liegen, wird durch eine weniger elektronendichte Fraktion, der schaumigen Substanz, vom kolloidähnlichen Material abgetrennt.

2.6.2 Kolloidähnliches Material

Die kolloidähnliche Fraktion des S-Follikelinhaltes besitzt die charakteristischen Merkmale des Kolloids der T-Follikel. Es ist auffälligen Schwankungen in der Dichte unterworfen und zeigt PAS-positive Reaktion (WETZEL/WOLLMAN, 1969). Es wird von den T-Follikelepithelzellen des S-Follikels gebildet (NEVE/WOLLMAN, 1972).

2.6.3 Schaumigen Substanz oder "foamy kolloid"

Die schaumige Substanz ist eine nicht mischbare, heterogene Masse, die unregelmäßig im Lumen des S-Follikels verteilt ist. Es handelt sich um eine PAS-negative Phase, die sich aus einer großen Anzahl runder oder irregulärer Kügelchen zusammensetzt, die einen Durchmesser von maximal 3 μm haben. Die Ultrastruktur der schaumigen Substanz gleicht der von Mucin in anderen Geweben (WETZEL/WOLLMAN, 1969). SPICER (1965) konnte mit einer Spezialfärbung den Nachweis erbringen, daß in und um die "schaumige Substanz" Sialomucin vorhanden ist.

Eine Substanz, die dem "schaumigen Kolloid" sehr ähnlich ist, wird an der apikalen Oberfläche von allen Zelltypen, die am Aufbau der S-Follikelwand beteiligt sind, nachgewiesen. Am häufigsten haftet diese Substanz an den AR-Zellen und den "ciliated" Zellen. WETZEL/WOLLMAN (1969) vermuten, daß die AR-Zellen für die Bildung der schaumigen Substanz verantwortlich sind.

IX SPEZIELLE MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DER THYROIDEA DES MEERSCHWEINCHENS

1 T-FOLLIKEL DES MEERSCHWEINCHENS

Nach BRAUNSTEINER et al. (1953) zeigen die T-Follikel des Meerschweinchen die schon bei Ratte und Maus beschriebenen histologischen Strukturen. Sie besitzen eine regelmäßige ovale Form, erscheinen aber stets relativ größer und ausgedehnter als die T-Follikel der anderen Labortiere (RIES/ALLEGRETTI, 1965; LUPULESCU/PETROVICI, 1968). Ihre Größe wird zwischen 175 und 231 µm angegeben (YAGIZAWA, 1956; VELICKY, 1970). Es werden kleinere periphere und größere zentrale T-Follikel unterschieden (WOLLMAN, 1980). YAGIZAWA (1956) vermutet unvollständig umhüllte Follikel beim Meerschweinchen; was nach dem heutigen Wissensstand durchaus stimmen kann, aber nicht durch elektronenmikroskopische Untersuchungen oder dreidimensionale Darstellungen, wie sie ISLER et al. (1968) bei der Ratte durchführten, bewiesen ist.

Das intraluminal liegende homogene Kolloid ist stets in großen Mengen vorhanden (RIES/ALLEGRETTI, 1965). Es färbt sich mit unterschiedlicher Intensität an und reagiert deutlich PAS positiv. In Paraffinschnitten werden zahlreiche Vakuolen, die entlang der T-Follikel-epithelzellen liegen, beschrieben (LUPULESCU/PETROVICI, 1968; VELICKY, 1970).

In der graphischen Darstellung fällt die Kurve des Kolloids nach TSH-Stimulierung weniger steil ab als in entsprechenden Versuchen mit Kaninchen. Ursache ist der größere Vorrat an Kolloid, der nach Stimulierung beim Meerschweinchen im Vergleich zum Kaninchen weniger schnell erschöpft ist (KROGH/OKKELS, 1936; VELICKY,

1970). Nach TSH-Stimulierung in vitro verkleinern sich die Follikellumina drastisch um bis zu 75 Vol% (LUTTERMANN/BÖCKER, 1982).

KIRKEBY/ZELANDER (1979) untersuchen die Ultrastruktur der Thyroidea nach Vitamin-A-Mangel Diät. Die in Gruppen angeordneten T-Follikel werden durch breite Bindegewebsstränge auseinandergedrängt. Es kommt der Eindruck eines lobulären Gerüsts auf. Innerhalb der T-Follikelgruppen sind die T-Follikel durch enge Bindegewebsräume getrennt. In Kontrolltieren kann keine lobuläre Untergliederung beobachtet werden. Die Gestalt und Größe der T-Follikel scheint in den defizienten Meerschweinchen größerer Variabilität zu unterliegen.

Das Follikelepithel ist vorwiegend niedrig isoprismatisch bis flach und setzt sich aus T-Follikelepithel- und P-Zellen zusammen (VELICKY, 1970). Die Zellgrenzen der P- und T-Follikelzellen sind eindeutig zu erkennen (SAWICKI, 1975).

KIRKEBY (1976) stellte mit Hilfe enzymhistochemischer Experimente fest, daß die T-Follikel des Meerschweinchens neben T-Follikelepithelzellen, aus para-, intra- und interfollikulären P-Zellen aufgebaut werden. Der Anteil der genannten Zelltypen an der Bildung eines T-Follikels ist unterschiedlich hoch. T-Follikel, die zum größten Teil von intrafollikulären Zellen gebildet werden, sind im Vergleich zu den anderen Follikeln kleiner.

1.1 T-FOLLIKELEPITHELZELLEN DES MEERSCHWEINCHENS

Morphologie:

Die T-Follikelepithelzellen haben je nach Funktionszustand flache bis iso- bzw. hochprismatische Gestalt

und ihre Höhe wird zwischen 4 bis 8 μm angegeben (VELICKY, 1971b). Meist werden jedoch flache Zellen beschrieben. Der mehr basal liegende Nukleus ist rund bis oval. EICKHOFF (1958) gibt die Größe des Nukleus im Ruhezustand mit 5-7 μm an. Die wenigen, stabförmigen Mitochondrien sind über das gesamte Zytoplasma verteilt. Der Golgi-Apparat ist nur mäßig entwickelt und liegt in der Nähe des Nukleus. Die Zisternen des Endoplasmatischen Retikulums sind über das gesamte Zytoplasma verteilt und parallel angeordnet. Ihre lichte Weite beträgt 0,05-0,08 μm . Eine beträchtliche Menge von Endoplasmatischen Retikulum ordnet sich in der Nähe des Nukleus "wirbelartig" an (BRAUNSTEINER et al., 1953). Nach TSH-Stimulation expandiert der Golgi-Apparat und das Endoplasmatische Retikulum zeigt Hypertrophie mit Dilatation der Zisternen (FABRE/MARESCAUX, 1968).

Im Zytoplasma liegen zahlreiche runde bis ovale Vesikel, die hauptsächlich in der Nähe des Golgi-Apparates und im apikalen Bereich vorkommen (EKHOLM/SMEDS, 1966; LUTTERMANN/BÖCKER, 1982). Ihre Größe variiert von 0,1 - 1,0 μm . Alle besitzen eine deutliche vollständige Grenzmembran. Aufgrund ihres Inhaltes werden diese Vesikel in zwei Kategorien eingeteilt (EKHOLM/SMEDS, 1966; FABRE/MARESCAUX, 1968).

1.1.1 Exozytotische Vesikel

Diese Vesikel besitzen unterschiedliche Dichte und ungleichmäßig gekörnten Inhalt. Sie beinhalten kleine dichte Vesikel und Partikel mit unterschiedlicher Umfang. Selten überschreitet ihr Durchmesser 1 μm . Sie liegen im apikalen Zytoplasma.

1.1.2 Endocytotische Vesikel und Kolloidtröpfchen

Diese Vesikel besitzen eine fein granulierte, gleichmäßige Substanz, und erscheinen bei geringer Vergrößerung homogen. Sie liegen im apikalen Zytoplasma, werden aber auch in Verbindung mit dem apikalen Plasmalemm gesehen. Sie sind oft mit Lysosomen verbunden und werden innerhalb einer begrenzenden Membran mit ihnen zusammen gesehen. Häufig ist es nicht möglich zwischen diesen Vesikeln und den Lysosomen zu unterscheiden.

Im Verlauf der thyreotropen Aktivierung nimmt die Anzahl der endocytotischen Vesikel und der Kolloidtröpfchen deutlich zu (EKHOLM/SMEDS, 1966). Infolge Fusion der 100-300 nm durchmessenden endozytotischen Vesikel werden bis zu 2 μm große Kolloidtröpfchen gebildet (Mikropinozytose). Bei der Makropinozytose kommt es durch Bildung von Pseudopodien zum Einschluss von Kolloid und zur Aufnahme großer Kolloidtropfen ins Zytoplasma. Diese großen Kolloidtropfen fusionieren, häufig unter Einschluss von Organellen, zu Kolloidseen und erfahren eine basale Verlagerung (LUTTERMANN/BÖCKER, 1982).

Zusätzlich zu diesen Vesikeln und Kolloidtröpfchen werden Lysosomen gesehen. Sie enthalten ein fein granuliertes, dichtes und gleichmäßig verteiltes homogenes Material, welches durch eine weniger dichte Zone von der Grenzmembranoberfläche getrennt ist. Häufig werden kleine dichte Partikel oder kleine Vesikel in den Lysosomen gesehen (EKHOLM/SMEDS, 1966). In den Lysosomen wird Saure Phosphatase Aktivität nachgewiesen. Jedoch geben auch einige Kolloidtröpfchen nach Verschmelzen mit den Lysosomen eine positive Reaktion. Eine Identifikation bzw. Differenzierung ist dann schwierig. Lysosomen sind die Quelle der Enzyme, die für die Hydrolyse

von Thyreoglobulin verantwortlich sind (WOLLMAN, 1980; LUTTERMANN/BÖCKER, 1982).

Die T-Follikelepithelzellen bilden apikal nur wenige kurze Mikrovilli aus. Die Länge der Mikrovilli wird mit 0,4 μm und der Durchmesser mit 0,05-0,08 μm angegeben. Nach TSH-Stimulation kommt es am apikalen Plasmalemm zu einer numerischen Zunahme und Verlängerung der Mikrovilli mit glattwandigen und "bristle-coated" mikropinozytotischen Einziehungen an der Basis (BRAUNSTEINER et al., 1953; LUTTERMANN/BÖCKER, 1982).

Die wesentlichen feinstrukturellen Alterationen nach TSH-Stimulation betreffen die apikale Zellmembran, das Endoplasmatische Retikulum, den Golgi-Apparat, sowie die Mitochondrien. Je höher die TSH-Konzentration, umso ausgeprägter und langanhaltender sind die obengenannten Veränderungen (LUTTERMANN/BÖCKER, 1982).

Nach Hypophysektomie und Thyroxingabe, kommt es zum Abflachen der T-Follikelepithelzellen und zum Verschwinden der Strukturen (BRAUNSTEINER et al., 1953; DEMPSEY/PETERSON, 1955).

1.2 DIE P- (PARAFOLLIKULÄREN) ZELLEN DES MEER-SCHWEINCHENS

Verteilung:

Die P-Zellen sind gleichmäßig über die gesamte Thyroidea (SOLCIA/SAMPIETRO, 1968; FREUND/FISCHER, 1976; KAMEDA et al., 1982), bzw. hauptsächlich in den zentralen Anteilen beider Lappen verteilt (LIETZ/ZIPPEL, 1969; WELSCH et al., 1969; PILGRIM, 1970; LIETZ, 1971; SAWICKI, 1975).

In der Thyroidea von adulten Meerschweinchen werden mehr P-Zellen gefunden als in denen von jungen Tieren (SOLCIA/SAMPIETRO, 1968; SAWICKI, 1975). Während sie beim jungen Tier zu 7,5 % ($8,1\% \pm 1,8$) vorkommen, machen sie beim adulten Tier bis zu 13 % ($13,2\% \pm 1,8$) des Gesamtepithels aus (SAWICKI, 1975). Die P-Zellen werden einzeln oder in Gruppen (bis 20 Zellen/Gruppe) angetroffen (WELSCH et al., 1969; VELICKY, 1970; FREUND/FISCHER, 1976). Bei jungen Tieren treten sie mehr einzeln, bei älteren Tieren mehr in Gruppen bzw. Trauben auf. Das Erscheinungsbild der P-Zellgruppen ähnelt dem eines Synzytiums mit kaum wahrnehmbaren Zellgrenzen (SAWICKI, 1975).

Lage:

Während WELSCH et al. (1969), LIETZ (1971) und KAMEDA et al. (1982) nur die parafollikuläre Lage beschreiben, kann JUHL (1981) die P-Zellen zusätzlich in der interfollikulären Lage nachweisen. SAWICKI (1975) beobachtet die meisten P-Zellen in parafollikulärer Lage, seltener in intraepithelialer Lage und ganz selten in interstitieller Lage. Die P-Zellen haben keinen Kontakt zum Follikellumen (WELSCH et al., 1969; FREUND/FISCHER, 1976).

KIRKEBY (1976) unterscheidet aufgrund unterschiedlicher Lokalisation und Aktivität von Cholinesterase (ChE) sowie Unspezifischer Esterase (UE) zusätzlich zu den T-Follikelepithelzellen drei verschiedene P-Zellarten:

1. Mit "parafollikulären P-Zellen" beschreibt er Zellen, die innerhalb des T-Follikels liegen, aber keinen Kontakt zum Lumen besitzen und starke CHE- und UE-Aktivität zeigen.

2. Mit "interfollikulären P-Zellen" beschreibt er Zellen, die zwischen den T-Follikeln liegen und starke ChE- und UE-Aktivität besitzen. Sie umfassen den größten Teil der reagierenden Zellen und sind meist in Gruppen zusammengelagert.
3. Mit "intrafollikulären P-Zellen" beschreibt er Zellen, die innerhalb der T-Follikel liegen und Kontakt zum Follikellumen besitzen. Sie zeigen starke ChE- und UE-Aktivität und treten nur vereinzelt auf.
4. T-Follikelepithelzellen, die keine ChE- und nur geringe UE-Aktivität zeigen.

Morphologie:

Die P-Zellen des Meerschweinchens sind durch einen ausgeprägten Polymorphismus charakterisiert, der besonders deutlich bei solitär liegenden P-Zellen hervortritt (SAWICKI, 1975; FREUND/FISCHER, 1976). Sie haben häufig ovoide bis sphärische (VELICKY, 1970) oder spindelförmige Gestalt (WELSCH et al., 1969). Manchmal entlassen sie aber auch lange zylindrische Zytoplasmaausläufer, die sich in Richtung Nachbarzelle ausdehnen (WELSCH et al., 1969; SAWICKI, 1975). Der Polymorphismus wird durch die unterschiedliche Ausdehnung der P-Zellen, die von der Lage und dem Funktionszustand der Zelle abhängig ist, bewirkt. Das Zytoplasma der P-Zellen ist im allgemeinen ziemlich hell, es werden aber auch Zellen mit dunklerem Zytoplasma gesehen. Sie sind oft mit hellen P-Zellen verbunden und werden als unterschiedliche physiologische Funktionsstadien der P-Zelle interpretiert (WELSCH et al., 1969).

Die Form und Größe des Nukleus variiert beträchtlich. Der Nukleus der P-Zellen ist nicht immer größer als der

der T-Follikel­epithel­zellen. Es werden auch mittelgroße bis kleine Nuklei gesehen. Die P-Zellen mit kleinen und sehr kleinen Nuklei sind im Zentrum von großen P-Zellgruppen zu finden. Die Gestalt des Nukleus wird rund bis sphärisch beschrieben (VELICKY, 1970; SAWICKI, 1975). Er besitzt keine Einkerbungen. Im Nukleus werden Nukleoli gesehen, die sehr unregelmäßige Gestalt haben (WELSCH et al., 1969). Zusätzlich erscheinen im Nukleus der P-Zellen sehr kleine basophile Granula, die häufig nahe der nukleären Membran liegen (SARWICKI, 1975). Die Anzahl und Größe der Mitochondrien scheint in den P-Zellen geringer als in den T-Follikel­epithel­zellen (VELICKY, 1971b). Der Golgi-Apparat ist gut entwickelt und besteht aus dicht gepackten Zisternen, die eine glatte Oberfläche haben und in der Nähe des Nukleus liegen. Das rauhe und glatte Endoplasmatische Retikulum ist mäßig entwickelt und zeigt nicht immer die typische parallele Anordnung der Zisternen. Nach DOPA- bzw. 5-Hydroxytryptophan-Injektionen, vermehrt sich das endoplasmatische Retikulum deutlich. Die zahlreichen freien Ribosomen, von denen einige zu dichten Trauben zusammen­gelagert sind, liegen verstreut im Zytoplasma. Lyso­so­men mit einem Durchmesser von ca. 0,6 µm sind nur in geringer Anzahl vorhanden (WELSCH et al., 1969). Die charakteristischen zytoplasmatischen Granula variieren in Vorkommen und Anzahl. P-Zellen mit einer sehr hohen Granulazahl kommen neben P-Zellen mit geringer Granulazahl vor (SAWICKI, 1975). MATZUSAWA (1966) beobachtet deutliche Polarisierung der Granula während WELSCH et al. (1969) beim Meerschweinchen keine bevorzugte Lage der Granula in der P-Zelle feststellen können. Die begrenzenden Membranen sind deutlich sichtbar und schließen eine unterschiedliche Menge von elektrodichten Material ein. In einigen Fällen sind die Granula vollständig mit einem dichten homogenen Materi-

al angefüllt, in anderen Fällen ist der Inhalt im Vergleich weniger dicht (VELICKY, 1970).

In P-Zellen sind die dunkleren Granula im Durchschnitt geringgradig kleiner als die helleren Granula. Die dunkleren Granula haben einen Durchmesser ca. 1600 Å (930-1870 Å), die helleren Granula ca. 2250 Å (1250-2500 Å) (WELSCH et al., 1969). Die relative Menge von helleren und dunkleren Arten variiert von Zelle zu Zelle, im gleichen Schnitt (WELSCH et al., 1969).

Die großen Unterschiede in der Größe der P-Zellen, die beim Meerschweinchen gefunden werden, sowie ihr unterschiedlich starker Gehalt an Granula wird durch den unterschiedlichen Funktionsstatus der Zellen bestimmt. Sehr kleine P-Zellen mit kleinem Nukleus und einer geringen Zytoplasmamenge sowie wenigen Granula befinden sich im Ruhezustand. Große P-Zellen mit vielen Granula befinden sich in der Phase der Hormonspeicherung. Große und mittlere P-Zellen, die einen großen hellen Nukleus und wenige Granula besitzen, sind dabei Calcitonin ins Blut abzugeben. Die P-Zellen des Meerschweinchens sind häufig in Übergangsphasen zwischen den genannten Stadien zu sehen. Die Vermutung der unterschiedlichen Funktionsstadien wird durch enzymhistochemische Experimente nachgewiesen (SAWICKI, 1975).

Histochemische Nachweise

Nach Azan- und Hämatoxylin-Färbung kann man die P-Zellen nicht eindeutig von den T-Follikelepithelzellen unterscheiden. Es werden Färbemethoden als Markierungsinstrumente eingesetzt (SAWICKI, 1975). Grimelius Silber-Imprägnierung (GRIMELIUS, 1968; SAWICKI/BAJKO, 1974; SAWICKI, 1975) eignet sich am besten. Gute Ergebnisse werden auch mit Toluidinblau-Färbung erzielt (SAWICKI,

1970; FREUND/FISCHER). Färbungen mit HCl-Bleihämatoxylin sind beim Meerschweinchen im Gegensatz zu anderen Tieren ungeeignet (LIETZ, 1971; ROSZKIEWICZ, 1974).

Enzymatische Reaktionen von P- und T-Follikelepithelzellen beim Meerschweinchen

Vergleichende Daten enzyhistochemischer Reaktionen von Succinat-(SD) und α -Glycerophosphat-Dehydrogenase (α -GPD), Saure Phosphatase (SPh), unspezifische Esterase (UE) und unspezifischer Cholinesterase (ChE) in den T-Follikelepithel- und P-Zellen.

	T	P
SD	+	+
α -GPD	*)	++++
SPh	+	+
UE	+	++++
ChE	+	++++

Tabelle 10: Vergleich der enzymatischen Reaktionen der T-Follikelepithel- (T) und P-Zellen (P), aus SAWICKI (1975)

Erklärung: + geringe Reaktion
 ++ mäßige Reaktion
 +++ starke Reaktion
 ++++ sehr starke Reaktion

*) SAWICKI (1975) beschreibt die Abhängigkeit der α -GPD von der Höhe des Follikelepithels. Die Reakti-

on von α -GPD ist um so stärker, je höher das Follikelepithel ist. Die P-Zellen sind nur dann deutlich zu unterscheiden, wenn sie in der Nachbarschaft von flachen T-Follikelepithelzellen liegen. BIROV (1971) führte seine Beobachtungen bei Ratte und Meerschweinchen nach TSH-Gabe durch. Folglich war das T-Follikelepithel hoch und keine Differenzierung zwischen P- und T-Zellen möglich. Er stellte fest, daß sich die α -GPD nicht als P-Zell-Marker beim Meerschweinchen eignet.

Die Tabelle 10 zeigt, daß sich die unspezifische Cholinesterase und die unspezifische Esterase sehr gut zur P-Zell-Identifizierung beim Meerschweinchen eignen (CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; MIETKIEWSKI et al., 1973). Die unspezifische Esterase zeigt bei geringer Aktivität der Thyroidea die deutlichste Reaktion (SAWICKI, 1975; FREUND/FISCHER, 1976).

In den P-Zellen des Meerschweinchens werden Cholinesterase (ChE) und Unspezifische Esterase (UE) in hohen Konzentrationen gefunden (PEARSE, 1966). Über die Nomenklatur herrscht Verwirrung, da der Begriff der P-Zellen, intra-, inter- und parafollikuläre P-Zellen umfaßt und alle drei Zellen hohe Aktivität zeigen. GAUGUIN (1973) zeigt jedoch, daß einige intrafollikuläre Zellen die gleiche Ultrastruktur haben, wie die typischen T-Follikelepithelzellen. KIRKEBY (1976) folgert daraus, daß diese intrafollikulären Zellen keine APUD-Zellen sind und stellt zur Diskussion, ob T-Follikelepithelzellen mit Cholinesteraseaktivität zu P-Zellen gerechnet werden dürfen.

Lokalisation im T-Follikel	ChE-Aktivität	UE-Aktivität
Parafollikuläre Zelle	+++	+++
Interfollikuläre Zelle	+++	+++
Intrafollikuläre Zelle	+++	+++
T-Follikelepithelzelle	-	+

Tabelle 11: P-Zellen mit gleicher ChE- und UE-Aktivität, aber unterschiedlicher, para-, inter- und intrafollikulärer Lage, nach KIRKEBY (1976).

Im Gegensatz zur Cholinesteraseaktivität (ChE) zeigen alle Zellen, die an der T-Follikelbildung beteiligt sind eine unspezifische Esterase (UE)-Aktivität. Nur wenige Zellen zeigen gleichstarke Reaktion wie inter- und parafollikuläre Zellen, das sind die intrafollikulären Zellen. Die Indoxyl-Methode (5-Brom-Indoxyl-Azetat als Substrat) (HOLT/WHITHERS, 1958; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; WELSCH, 1972) für den Nachweis der unspezifischen Esterase-Aktivität ist der Cholinesterase-Methode vorzuziehen (KIRKEBY, 1976).

Immunhistochemie

SUNDLER et al. (1977) und BUFFA et al. (1979) können mit Hilfe immunhistochemischer Methoden spezifisch Calcitoninzellen nachweisen. Sie stellen fest, daß es keine Anzeichen für Somatostatinzellen oder Somatostatin-
Calcitoninzellen gibt. KAMEDA et al. (1982) berichten dagegen, daß fast alle calcitonin-immunreaktiven Zellen

auch Somatostatin-Immunreaktivität zeigen. Die Stärke der Immunreaktivität für Somatostatin unterscheidet sich von der Calcitonin-Immunreaktivität. So zeigen einige P-Zellen schwache bis negative Immunreaktivität für Calcitonin, während sie gegenüber Somatostatin Antiserum deutliche Immunreaktivität zeigen, und umgekehrt (KAMEDA et al., 1984).

Radioimmunologie

Die radioimmunologischen Bestimmungen von Somatostatin in Thyroidea-Extrakten bestätigen, daß Meerschweinchen eine besonders hohe Konzentration an immunreaktiven Somatostatin besitzen (KAMEDA et al., 1982).

Feuchtgewicht (mg)	66,70 ± 10,20
Somatostatin pg/Lappen	198,42 ± 123,99
Somatostatin pg/mg	245,30 ± 129,70

Tabelle 12: Konzentration von Somatostatin Immunreaktivität in der Thyroidea des Meerschweinchens (Das Feuchtgewicht entspricht dem Gewicht von einem Lappen).

Synonym: "second kind" Follikel

Der S-Follikel des Meerschweinchens liegt in den oberen zwei Dritteln des zentralen Anteils von jedem Lappen und tritt einzeln auf (JUHL, 1981a; KIRKEBY, 1976). Gelegentlich treten zusätzlich Kanälchen auf, die den S-Follikel begleiten und mit ihm im unteren dritten Abschnitt verschmelzen. In einigen Fällen kommen auch tubuläre Strukturen vor, die parallel zum Haupt-S-Follikel liegen, ohne mit diesem in Kontakt zu treten (KIRKEBY/ZELANDER, 1979).

Morphologie

Die Größe des S-Folikels ist vom Alter der Tiere abhängig. So haben junge Tiere im Alter von 2 - 3 Monaten einen durchschnittlich ca. 1,3 mm (0,7 - 2,6 mm) langen S-Follikel, während Tiere im Alter von 12 - 14 Monaten einen ca 1,1 mm (0,5 - 2,7 mm) langen S-Follikel besitzen (JUHL, 1981a).

Obwohl die Morphologie (Gestalt, Größe und Dicke der S-Follikel-Wand) innerhalb und zwischen den S-Follikeln verschiedener Tiere stark variiert, sind alle S-Follikel nach einem übereinstimmenden Schema aufgebaut (ZELANDER/KIRKEBY, 1978).

Der S-Follikel wird in drei Abschnitte unterteilt:

- 2.1 OBERER ABSCHNITT
- 2.2 MITTLERER ABSCHNITT
- 2.3 UNTERER ABSCHNITT

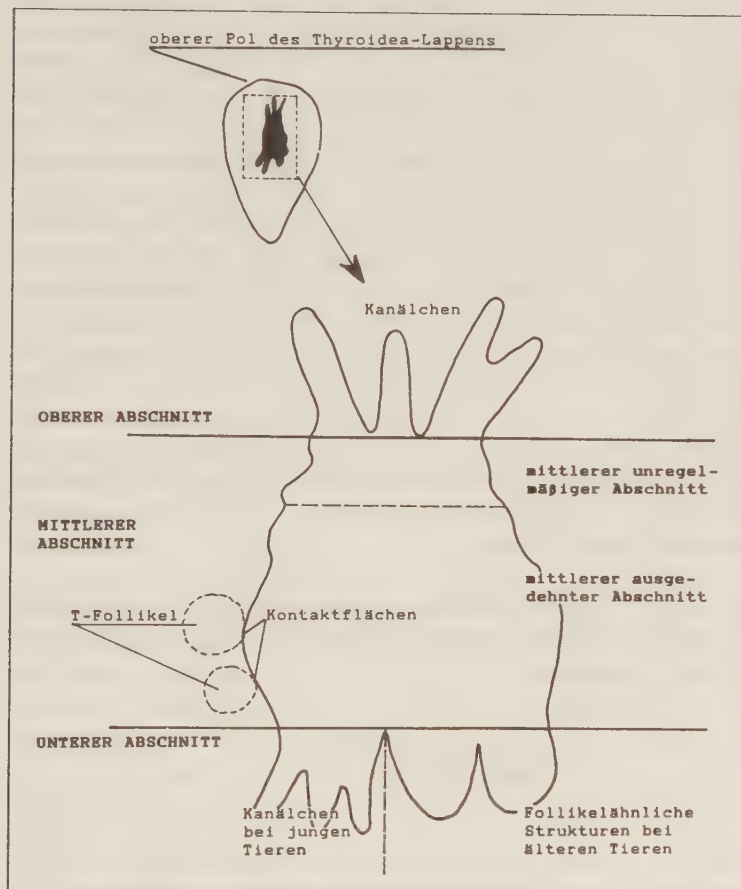


Abb.15: Schematische Darstellung des S-Follikels beim Meerschweinchen nach JUHL (1981 b)

2.1 OBERER ABSCHNITT DES S-FOLLIKELS DES MEER- SCHWEINCHENS

Synonym: tubulärer Teil

Der obere oder tubuläre Abschnitt des S-Follikels besteht aus 5 bis 6 runden oder ovalen Kanälchen, deren glatte Außenkonturen vollständig von gut vaskulierten Bindegewebe umhüllt sind (JUHL, 1981 a,b). Sie sind hauptsächlich parallel oder leicht schräg zur Längsachse des Lappens ausgerichtet. Während die Kanälchen am oberen Ende geschlossen sind, verschmelzen sie in Richtung auf den mittleren, unregelmäßigen Abschnitt des S-Follikels zu dessen charakteristischen irregulären Lumen (JUHL, 1981a). Das Lumen der Kanälchen ist unterschiedlich weit und hat einen Durchmesser von 15-150 μm .

Die am Aufbau der S-Follikelwand beteiligten Epithelzellen haben unterschiedliche, von flach über iso- und hochprismatische Gestalt und sind in einer Lage angeordnet (JUHL, 1981a).

In der Wand des tubulären Abschnittes des S-Follikels werden sogenannte "S-Follikelzellen" und "S-Follikel-P-Zellen" gefunden.

2.1.1 S-Follikelzellen

Synonym: IN-Zellen

S-Follikelzellen liegen im tubulären Abschnitt in einer einfachen Lage der Basalmembran direkt auf, während sie in Richtung auf den mittleren unregelmäßigen Abschnitt

des S-Follikels mehrlagig in Erscheinung treten. Sie kommen in diesem Abschnitt am häufigsten vor (ZELANDER/KIRKEBY, 1977, 1978a; JUHL, 1981b). Bei in 2 oder 3 Lagen liegenden S-Follikelzellen wird kein prinzipieller Unterschied zwischen den luminal, intermediär und basal liegenden Zellen beobachtet (JUHL, 1981a).

Morphologie

Ihre äußere Gestalt ist flach bis hochprismatisch, vorwiegend aber isoprismatisch mit kuppelartiger, luminaler Oberfläche (ZELANDER/KIRKEBY, 1977; JUHL, 1981a,b). Nur die luminal liegenden S-Follikelzellen besitzen an ihrem apikalen Plasmalemm verstreute kurze Mikrovilli. Das basale Plasmalemm bildet Hemidesmosomen in Richtung der gut abgegrenzten S-Follikel-Basalmembran aus. Zwischen benachbarten S-Follikelzellen treten in Richtung Lumen Desmosomen und "tight junctions" auf (ZELANDER/KIRKEBY, 1977). Der interzelluläre Raum ist im allgemeinen sehr eng und hat einen linearen Verlauf (JUHL, 1981b).

Die Gestalt des Nukleus veranlaßten ZELANDER/KIRKEBY (1976) diese Zelle IN-Zelle zu nennen (IN-Zelle oder Zelle mit "invaginated nucleus"). Die Einkerbungen des auffallend großen Nukleus variieren in Zahl und Tiefe (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a,b; JUHL, 1981a).

Die stabartigen Mitochondrien sind gleichmäßig im Zytoplasma verteilt und besitzen eine relativ dichte Matrix. Der gut entwickelte Golgi-Apparat liegt im lateralen und mehr luminalen Teil der S-Follikelzelle (JUHL, 1981a).

Während ZELANDER/KIRKEBY (1978a) den Überfluß an glatten, dilatierten blasigen endoplasmatischen Profilen beschreiben, fällt JUHL (1981a,b) ein granuläres Endoplasmatisches Retikulum auf, das sich vereinzelt oder

in einigen parallelen Reihen mit wenigen engen Zister-
nen darstellt. Die zahlreichen Ribosomen sind teilweise
traubenartig zu Polysomen zusammengeschlossen. Lysoso-
men sind in mäßiger Anzahl und Größe vorhanden. Die
zahlreichen Pinocytosevesikel konzentrieren sich im lu-
minalen und basalen Teil der Zelle und sind dort offen-
sichtlich an Pinocytosevorgängen beteiligt. Sie haben
einen Durchmesser von ca. 100 nm und eine glatte Ober-
fläche (ZELANDER/KIRKEBY, 1977; JUHL, 1981a).

2.1.2 P-ZELLEN

In ihrer Morphologie gleichen die P-Zellen des S-Folli-
kels denen des T-Follikles. Die P-Zellen des tubulären
Abschnittes des S-Follikels besitzen die charakteristi-
schen 0,2 nm große Granula und kommen nur vereinzelt
oder in Gruppen in der Röhrenwand vor. Sie erreichen
nie das Lumen. In geringem Abstand zur tubulären Wand
des S-Follikels werden auch P-Zellen im Bindegewebe
nachgewiesen (ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

2.2. MITTLERER ABSCHNITT DES S-FOLLIKELS DES MEER-SCHWEINCHENS

Der mittlere Teil des S-Follikels läßt sich weiter unterteilen:

2.2.1 MITTLERER IRREGULÄRER ABSCHNITT,
der zwischen oberen und mittleren ausgedehnten Abschnitt des S-Follikels und ohne Kontakt zu T-Follikeln liegt.

2.2.2 MITTLEREN AUSGEDEHNTEN ABSCHNITT,
der zwischen mittleren irregulären und unteren Abschnitt des S-Follikels liegt und einige Kontaktareale zu T-Follikeln besitzt.

2.2.1 MITTLERER IRREGULÄRER ABSCHNITT DES S-FOLLIKELS

Der mittlere irreguläre oder unregelmäßige Abschnitt des S-Follikels kommt in jedem Lappen vor und ist im allgemeinen im Zentrum plziert (ZELANDER/KIRKEBY, 1977). Er ist von einer Menge dicker Kollagenfasen umhüllt und wird so vollständig vom übrigen Thyroideaparenchym und damit von den T-Follikeln getrennt (KIRKEBY, 1976). In der Peripherie des mittleren irregulären Abschnittes wird eine große Anzahl an Blutgefäßen gefunden, die zwischen den Fasern des Bindegewebes liegen und gefensterte Endothelialzellen besitzen (KIRKEBY/ZELANDER, 1979).

Obwohl Größe und Gestalt des mittleren unregelmäßigen Abschnittes sehr variabel sind, ist eine geschlängelte, unregelmäßige Außenlinie und ein unregelmäßiges Lumen

für diesen Teil des S-Follikels charakteristisch. Die Ursache für die unregelmäßigen Windungen der Basalmembran ist die auffällig unterschiedliche Dicke der Wand des S-Follikels (KIRKEBY, 1976; ZELANDER/KIRKEBY, 1977; JUHL, 1981a,b).

Im Gegensatz zum oberen tubulären Teil des S-Follikels, ist der mittlere unregelmäßige Teil durch eine ausgesprochene Heterogenität der Zellpopulationen charakterisiert.

Im mittleren unregelmäßigen Teil der S-Follikelwand werden sechs verschiedene Zellarten beschrieben:

1. S-Follikel-Zellen
2. "Dark-fibrillar"-Zellen
3. "Granulated"- Zellen
4. "Ciliated"- Zellen
5. "Mucous"- Zellen
6. P-Zellen

Es fällt eine große Vielfalt in der Höhe der einzelnen Zellagen auf (KIRKEBY, 1976; ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

2.2.1.1 S-FOLLIKELZELLEN

Die S-Follikelzellen treten am häufigsten in der Wand des mittleren unregelmäßigen Abschnittes des S-Follikels auf. Sie sind in 2-3 Lagen angeordnet, haben variable Gestalt und besitzen einen tief eingekerbten Kern. Im Rasterelektronenmikroskop (SEM) stellen sich die S-Follikelzellen als flache Zellen mit wenigen, spärlich verteilten Mikrovilli dar, die eine Länge von $0,36 \mu\text{m} \pm 0,016$ und eine Breite von $0,12 \mu\text{m}$ besitzen (ZELANDER/

KIRKEBY, 1977, 1978b). In ihrer Beschreibung entsprechen sie den im oberen tubulären Abschnitt besprochenen S-Follikelzellen (ZELANDER/KIRKEBY, 1978; JUHL, 1981).

Die S-Follikelzellen junger Meerschweinchen unterscheiden sich morphologisch von denen adulter Tiere. Sie kommen nur in einer Lage vor und haben mehr glatte Vesikel. Ob die genannten Unterschiede jedoch einen altersabhängigen funktionellen Zustand oder eine beginnende Dedifferenzierung darstellen, wie es bei Vitamin-A-Mangel ernährten Tieren beobachtet wird, ist ungewiß (KIRKEBY ZELANDER, 1979).

2.2.1.2 "DARK-FIBRILLAR"-ZELLEN

Die "dark-fibrillar" Zellen werden häufiger im unregelmäßigen als im ausgedehnten mittleren Abschnitt des S-Follikels gefunden (JUHL, 1981a,b). Sie kommen beim jungen Meerschweinchen extrem selten vor (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a). Sie liegen als einzige durchgehende Lage unter den anderen S-Zelltypen, der S-Follikelmembran direkt auf. Die flachen "dark-fibrillar"-Zellen erreichen nie das Lumen.

Der Nukleus ist nur mäßig entwickelt. Der Golgi-Apparat ist deutlich entwickelt und die zahlreichen Ribosomen kommen frei oder an das Endoplasmatische Retikulum angeheftet, vor. Das für die "dark-fibrillar" Zellen charakteristische fibrilläre Material liegt im Zytoplasma in dicken und zahlreichen Bündeln angeordnet. Es sind nur wenige Pinocytosevesikel an der basalen Lamina sichtbar (KIRKEBY/ZELANDER, 1979).

Mit anderen "dark-fibrillar"-Zellen, S-Follikelzellen, "ciliated"- und "granulated"-Zellen sind sie durch zahlreiche Desmosomen verbunden. Zwischen P-Zellen und

"dark-fibrillar"-Zellen sind keine Desmosomen auffindbar (JUHL, 1981b).

2.2.1.3 "GRANULATED"-ZELLEN

Synonym: Zellen mit großen Granula

Die "granulated" Zellen kommen in Gruppen oder einzeln in der S-Follikelwand vor. Sie sind vergleichsweise groß und haben hochprismatische Gestalt (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a,b; JUHL, 1981b). Das apikale Ende der "granulated" Zellen ist immer mit dem Lumen in Kontakt und besitzt verstreute Mikrovilli. Die Länge der Mikrovilli beträgt $0,76 \mu\text{m} \pm 0,030$, die Breite $0,12 \mu\text{m}$ (ZELANDER/KIRKEBY, 1976, 1977). Manchmal sieht man zwischen den Mikrovilli kleine Bläschen, die winzige Vesikel beinhalten (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a). Mit ihrem basalen Plasmalemm liegen sie der Basalmembran der S-Follikelwand oder einer "dark-fibrillar" Zelle bzw. einer P-Zelle direkt auf (JUHL, 1981a).

Der große ovale Nukleus ist unterschiedlich stark eingekerbt und liegt mehr im basalen Anteil der Zelle (ZELANDER/KIRKEBY, 1977; JUHL, 1981b). Der Golgi-Apparat ist mäßig entwickelt und das Endoplasmatische Retikulum nur spärlich vorhanden.

Die charakteristischen Granula liegen im apikalen Bereich des Zytoplasmas und haben variable Gestalt und Größe. Ihr Durchmesser reicht von $0,5\text{--}0,9 \mu\text{m}$ (ZELANDER/KIRKEBY, 1977). JUHL (1981b) unterscheidet je nach Granula-Art drei Arten von "granulated" Zellen:

- a. Zellen mit vorwiegend homogenen und deutlich elektronendichten Granula.
- b. Zellen, deren Granula einen sehr dichten Kern und einen peripherem Hof geringerer Dichte besitzen. Der Kern der Typ-II-Granula hat eine variable Größe von 0,1-0,6 μm . Die Granula werden von einer Membran begrenzt.
- c. Zellen mit Granula, die kleine Körnchen oder wolziges Material unterschiedlicher Dichte enthalten (JUHL, 1981b). Die Granula von diesem Zelltyp sind dem der "mucous" Zellen sehr ähnlich.

Oft sind verschiedene Granulatypen in einer Zelle nachweisbar. Es werden auch Übergangsformen der drei Zelltypen beobachtet (JUHL, 1981b).

KIRKEBY/ZELANDER (1979) beobachten in Vitamin A-Mangel ernährten Tieren, daß sich "granulated" Zellen auf einen Zelltyp entdifferenzieren können. Deshalb sehen die Autoren diesem Zelltyp als Basiszelle an. Die verschiedenen Granula-Typ-Zellen repräsentieren unterschiedliche Stadien.

2.2.1.4 "MUCOUS" ZELLEN

Die "mucous" Zellen sind mit wenigen Ausnahmen immer im mittleren Abschnitt des S-Follikels vorhanden und kommen sehr zahlreich vor (ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

Morphologie:

Es handelt sich um schlanke, hochprismatische Zellen. Ihr apikales Plasmalemm besitzt kleine Mikrovilli, die eine Länge von $1,04 \mu\text{m} \pm 0,039$ und eine Breite von $0,12 \mu\text{m}$ haben. Wölbt sich das apikale Plasmalemm ins Lumen,

sind die Mikrovilli auf die Zellgrenzen beschränkt (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a,b). Apikal des runden und basal lokalisierten Nukleus liegt der große, deutliche Golgi-Apparat. Das granuläre Endoplasmatisches Retikulum ist nur spärlich entwickelt und es werden nur wenige Mitochondrien und einige Lysosomen gesehen (JUHL, 1981a).

Im supranukleären Teil der Zelle dominieren mucigene Granula, die einen Durchmesser von 0,6-1,0 µm haben (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a). Manchmal werden Granula gesehen, die konfluieren oder die ins Lumen ausgestoßen werden.

2.2.1.5 "CILIATED"- ZELLEN

Die "ciliated" Zellen liegen oft in der Nähe oder in engem Kontakt zu den "granulated" Zellen. Sie sind weniger zahlreich als die "granulated" Zellen (JUHL, 1981b) und kommen nach ZELANDER/KIRKEBY (1977) nicht immer vor.

Ihre Gestalt ist hochprismatisch (JUHL, 1981a,b) bzw. schlank bis sehr dünn (KIRKEBY/ZELANDER, 1976). An ihrer luminalen Zelloberfläche tragen sie zusätzlich zu langen dünnen Mikrovilli, charakteristische Zilien. Die Zilien sind aus einem zentralen Mikrotubuluspaar und neun peripheren Mikrotubuluspaaren (9+2-Muster) aufgebaut und ihre Basalkörper sind deutlich sichtbar (ZELANDER/KIRKEBY, 1977; 1978b). Die Mikrovilli werden, bei der Untersuchung mit dem Rasterelektronenmikroskop, durch die Zilien verdeckt (ZELANDER/KIRKEBY, 1978a). Neben dem runden Nukleus werden dünne Filamente als zusätzliche Zellorganellen im supranukleären Teil der Zelle gesehen. Es werden einige kleine sehr elektronen-

dichte Granula gesehen, die einen Durchmesser von ca. 30 - 40 nm haben (KIRKEBY/ZELANDER, 1979).

Die "ciliated" Zellen sind mit benachbarten Zellen durch Verbindungskomplexe verbunden (ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

2.2.1.6 P-ZELLEN

Die Häufigkeit des Vorkommens der P-Zellen variiert stark von einem S-Follikel zum anderen. Sie haben keinen Kontakt mit dem Lumen (JUHL, 1981a,b).

Der runde Nukleus ist zentral gelegen und besitzt einige auffällige große Nukleoli. Die zahlreichen Granula sind im Durchmesser ca. 0,2 nm groß (ZELANDER/KIRKEBY, 1977). Die P-Zellen besitzen keine Desmosomen und auch sonst keine Zellverbindungskomplexe (ZELANDER/KIRKEBY, 1976).

Weiteres zur Morphologie siehe bei P-Zellen im oberen tubulären Abschnitt des S-Follikels.

KIRKEBY/ZELANDER (1979) untersuchen die Ultrastruktur der S-Follikel bei Vitamin-A-Mangel ernährten Meer-schweinchen. Die S-Follikelwand besteht aus 2-3 Zell-lagen. In einigen Bereichen ist das Lumen durch sich hervorwölbende S-Follikelzellen sehr unregelmäßig. Die Wand des S-Follikels bei Vitamin A - Mangel ernährten Tieren besteht aus vier verschiedenen Zellen:

- a. S-Follikel-Zellen
- b. Zellen mit heterogenen Granula
- c. "ciliated" Zellen
- d. P-Zellen.

Die S-Follikelzellen besitzen im Vergleich zu denen der Kontrolltiere häufig hochprismatische Gestalt. Sie ragen weit ins Lumen vor und ihre apikale Oberfläche ist von kurzen Mikrovilli übersät. Der basale Plasmabereich zeigt wenige pinozytotische Einschlüsse. Im Zytoplasma liegen viele freie Ribosomen und Polysomen. Es werden nur wenige Zisternen des Endoplasmatischen Retikulums und wenige Lysosomen gesehen. Die Mitochondrien und der Golgi-Apparat sind unverändert.

Die Zellen mit den heterogenen Granula sind in großer Anzahl vorhanden. Sie besitzen hoch- oder isoprismatische Gestalt und zahlreiche Granula, die sich in Größe, Form, Dichte und innerer Struktur unterscheiden. Die Granulaarten treten nicht nur von Zelle zu Zelle, sondern auch innerhalb einer Zelle in unterschiedlicher Gestalt auf. Einige Zellen enthalten kleine, dichte, ziemlich homogene Granula, andere große, polymorphe, weniger dichte Granula. Der Durchmesser variiert von $0,58 \mu\text{m} \pm 0,015$ und $1,25 \mu\text{m} \pm 0,043$. Die Gestalt ist meist rund, es kommen aber auch ovale und längliche Granulaformen vor. Der größte Teil des Zytoplasmas ist von diesen Granula besetzt, während andere Organellen (Mitochondrien, Endoplasmatisches Retikulum und Golgi-Apparat) in den Hintergrund treten. Die Mikrovilli haben eine Länge von $0,95 \mu\text{m} \pm 0,054$.

Die P-Zellen und "ciliated"-Zellen erscheinen unverändert. Im Lumen werden gelegentlich Zelltrümmer gesehen, die Zellen in unterschiedlichen Degenerationsstadien darstellen.

2.2.2 MITTLERER AUSGEDEHNTER ABSCHNITT DER S-FOLLIKELS

Der mittlere ausgedehnte Abschnitt des S-Follikels besitzt ein sehr weites Lumen und eine charakteristische glatte Außenkontur. Seine Ausdehnung ist von Tier zu Tier verschieden. Bei der Betrachtung des Umfeldes des mittleren ausgedehnten Abschnitts werden die typischen Kontaktareale zu den T-Follikeln gesehen.

Die Wand des mittleren ausgedehnten Abschnitts des S-Follikels setzt sich folglich neben den sechs Zellarten des unregelmäßigen Abschnitts (S-Follikelzellen, "mucous" Zellen, "granulated" Zellen, "ciliated" Zellen, P-Zellen) auch aus Zellen zusammen, die in ihrer Morphologie und ihrer enzymatischen Aktivität den T-Follikelepithelzellen ähnlich sind. Aufgrund dieser Beobachtungen stellt JUHL (1981b) fest, daß der mittlere ausgedehnte Teil des S-Follikels als eine Art "Mixed Follikel" angesehen werden kann, wie ihn CALVERT (1975) bei der Ratte definiert hat.

T- FOLLIKELEPITHELZELLEN mit geringer Aktivität

In der Nähe der "Kontaktareale" zwischen S-Follikeln und T-Follikeln werden Zellen gesehen, die sich von den S-Follikelzellen deutlich unterscheiden. Sie haben flache bis isoprismatische Gestalt und an ihrer apikalen Zytoplasmamembran ist eine variable Anzahl von deutlichen kurzen Mikrovilli zu sehen. Der runde bis ovale Nukleus kann eingekerbt sein (JUHL, 1981b). Diese Zellen besitzen zahlreiche weit dilatierte Zisternen des rauhen Endoplasmatischen Retikulums, die über das gesamte Zytoplasma verstreut sind. Im basalen Bereich dieser Zelle sind keine Pinocytosevesikel und nur we-

nige kolloidhaltige Vakuolen enthalten. Es sind keine Hemidesmosomen nachweisbar. Sie ähneln der Beschreibung hypoaktiver T-Follikelepithelzellen von EKHOLM (1964). Während die T-Follikelepithelzellen im oberen Teil des ausgedehnten Follikels (in Richtung auf den irregulären Teil) nur einen kleinen Teil der S-Follikelwand ausmachen, steigt die Anzahl der vorkommenden T-Follikelepithelzellen in der S-Follikelwand im unteren Teil des ausgedehnten Follikels (in Richtung auf den unteren Teil) immer mehr an (JUHL, 1981b). Schließlich machen die T-Follikelepithelzellen den größten Anteil der S-Follikelwand aus und die typischen Zellen des S-Follikels (S-Follikelzellen, "granulated" und "ciliated" Zellen" etc.) treten zahlenmäßig in den Hintergrund. Die wenigen noch vorhandenen S-Zellarten der S-Follikelwand können in diesen Abschnitt nur mit Hilfe zytochemischer Methoden identifiziert werden (KIRKEBY/ZELANDER, 1979)

Die Grenzlinie der S-Follikelwand ist in einigen Fällen zwischen T-Follikelepithelzellen und Zellpopulationen des S-Follikels deutlich. Manchmal sind die S-Follikel nur durch ein Teilseptum von den T-Follikeln getrennt. An anderer Stelle wird die Grenzlinie von Zellen gebildet, die sich anscheinend in einem Umwandlungs- bzw. Übergangsstadium befinden (JUHL, 1981b).

"TRANSITIONAL"-ZELLEN

"Transitional" Zellen sind Zellen, die einige charakteristische Merkmale der S-Follikelzellen (Hemidesmosomen, eingekerbter Nukleus) und einige charakteristische Merkmale der T-Follikelepithelzellen (Pinocytosevesikel) besitzen (JUHL, 1981a).

Morphologie:

Die meist isoprismatischen "transitional" Zellen besitzen Hemidesmosomen, wenige Pinocytosevesikel und einen eingekerbten Nukleus. Die Zisternen des Endoplasmatischen Retikulums sind leicht erweitert und weniger zahlreich als in S-Follikelzellen, aber zahlreicher und weniger ausgedehnt als in T-Follikelepithelzellen (KIRKEBY, 1976; ZELANDER/KIRKEBY, 1977, 1978a,b; KIRKEBY/ZELANDER 1979).

Übergangsformen von Zellen werden auch in der Wand der reifen ultimobranchialen Follikel der Ratte beschrieben. CALVERT (1975) beschreibt "transitional"-Zellen, die charakteristische Merkmale von T-Follikelepithelzellen und basalen U-Zellen zeigen.

2.3 UNTERER ABSCHNITT DES S-FOLLIKELS DES MEER-SCHWEINCHENS

Die Verfolgung der S-Follikelwand mit Hilfe des Elektronenmikroskopes wird immer schwerer, da von diesem Abschnitt an die benachbarten T-Follikel in die Wand des S-Follikels eindringen und sich die T-Follikelepithelzellen der T-Follikel mit denen des S-Follikels vermischen (JUHL, 1981a).

Charakteristisch ist eine drastische Verminderung der Zahl der typischen S-Follikelzellen, die bis zum Verschwinden dieser Zellen aus der Wand führt (JUHL, 1981b). Schließlich findet man nur noch schwach reagierende, abgeflachte Zellen, die in ihrer Histomorphologie und Histochemie ähnlich den T-Follikelepithelzellen sind (JUHL, 1981b).

Auch hier wird zwischen dem Lumen des oberen, des mittleren irregulären und des mittleren ausgedehnten Abschnittes des S-Follikels unterschieden. Das Lumen des oberen und mittleren irregulären Abschnittes ist häufig leer, selten können einige Zelltrümmer gesehen werden (JUHL, 1981a).

Das Lumen des mittleren ausgedehnten Abschnittes enthält jedoch eine kolloidähnliche Substanz. Diese kolloidähnliche Substanz erscheint, im Vergleich zum normalen T-Follikel-Kolloid, das homogen und elektronendicht ist, heterogen und elektronendichter. MACHIDA/SUGIYAMA (1962) berichtet von schwach eosinophilen, granulären Material und desquamierten Zellen, die das Lumen des S-Follikels anfüllen. Die PAS-Reaktion ist nur schwach ausgeprägt. Das Kolloid ist an der Oberfläche der S-Follikelzellen im Vergleich zu den "granulated" und "ciliated" Zellen, weniger stark angeheftet (JUHL, 1981a,b).

X SPEZIELLE MIKROSKOPISCHE ANATOMIE DER THYROIDEA DES KANINCHENS

Es muß vorausgeschickt werden, daß ausführliche Analysen über die Ultrastruktur der Thyroidea beim Kaninchen fehlen. Schon in den dreißiger Jahren hielten KROGH/OKKELS (1936) fest, daß Kaninchen für Untersuchungen, die sich mit der Histophysiologie der Thyroidea befassen, ungeeignete Versuchstiere sind. Die Schilddrüsen unbehandelter, unter normalen Laboratoriumsbedingungen lebender, Kaninchen sind morphologisch, im Vergleich zu den anderen Labortieren, größeren Variationen unterworfen. Diese Variationen können nur bis zu einem gewissen Grad auf exogene Faktoren wie Futterbeschaffenheit und Temperatur, bei der die Tiere gehalten werden, zurückgeführt werden.

Es war üblich experimentelle Untersuchungen an der Ratte durchzuführen und, wenn die dort erzielten Ergebnisse durch Untersuchungen an der Maus bestätigt werden konnten, gleich auf ein höher entwickeltes Tier wie Hund und Katze zu greifen.

1 T- FOLLIKEL DES KANINCHENS

Die T-Follikel sind relativ groß und haben unregelmäßige oder ovoide Gestalt (LUPULESCU, 1972). Es werden zentral und peripher liegende T-Follikel unterschieden. Die im Zentrum liegenden Mikrofollikel sind aktiver und besitzen ein geringeres Volumen als die peripher liegenden, weniger aktiven Makrofollikel (YAGIZAWA, 1956; VELICKI, 1971a). Die T-Follikel sind von einer Basalmembran begrenzt (YAGIZAWA, 1956) und ihr Durchmesser wird mit 32-50 μm (KOLMER, 1931) bzw. mit 101-131 μm

(YAGIZAWA, 1956) angegeben. Zwischen den T-Follikeln liegt nur eine geringe Menge an interstitiellen Bindegewebe, aber eine auffallend große Menge an Kapillaren (DUBOIS/DUMONT, 1966; VELICKY, 1971a).

Nach Injektion von TSH stellen KROGH/OKKELS (1936) fest, daß die Steigerung des Stoffwechsels im Vergleich zum Meerschweinchen von kürzerer Dauer ist. Die Kurve der Kolloidabgabe fällt steiler ab als in entsprechenden Versuchen mit Meerschweinchen. Ursache sind die im Schilddrüsenparenchym gespeicherten geringen Kolloidmengen. Der Durchmesser des T-Follikels vermindert sich nach TSH-Gabe (LESS, 1970).

1.1 T-FOLLIKELEPITHELZELLEN DES KANINCHEN

Die T-Follikel des Kaninchens sind von einem flachen bis isoprismatischen Epithel begrenzt (VELICKY, 1971a; LUPULESCU, 1972). Die Höhe der T-Follikelepithelzellen wird mit $8,37 \mu\text{m}$ (LESS, 1970) bzw. $8,80 \mu\text{m} \pm 0,45$ (LUPULESCU, 1972) angegeben. Der Nukleus besitzt ovoide Gestalt und die stabförmigen Mitochondrien sind über das gesamte Zytoplasma verteilt. Der Golgi-Apparat ist deutlich entwickelt (RAYMOND, 1932; LUPULESCU, 1972). Das Zytoplasma ist durch Elemente des gut entwickelten granulären Endoplasmatischen Retikulum charakterisiert. Seine weit dilatierten Zisternen sind hauptsächlich in den basalen Teilen des Zytoplasmas anzutreffen (LESS, 1970).

Die fingerförmigen Mikrovilli an der apikalen Oberfläche der T-Follikelepithelzelle ragen ungleichmäßig ins Follikellumen (LUPULESCU, 1972).

Mit Hilfe der Gefrierätztechnik und nachfolgender elektronenmikroskopischer Untersuchungen erhält man folgende Daten über die Mikrovilli beim Kaninchen (FUJITA et al., 1975):

Mikrovilli	
Zahl pro μm^2	9,2 $\pm$ 1,12
Durchmesser in μm	0,13 $\pm$ 0,048
Länge in μm	0,72 $\pm$ 0,095
Oberfläche in μm^2	0,307
Verhältnis der Oberfläche der Plasmamembran mit Mikrovilli zu der ohne Mikrovilli	
	3,7

Tabelle 13: Zahl, Durchmesser, Länge und Oberfläche der Mikrovilli aus FUJITA (1975).

1.2 DIE P-(PARAFOLLIKULÄREN) ZELLEN DES KANINCHENS

Lage:

Die P-Zellen des Kaninchens sind nach Meinung von CARVALHEIRA/PEARSE (1967) und SOLCIA/SAMPIETRO (1968) ausschließlich in der Umgebung der Ultimobranchialen Strukturen und der inneren Parathyroidea zu finden. Auch LIETZ/ZIPPEL (1969) und KAMEDA et al. (1982) bestätigten den zentralen Sitz, können aber auch in der Peripherie des Thyroidea-Lappens P-Zellen nachweisen. FREUND/FISCHER (1976) berichten dagegen über ein massiertes Auftreten der P-Zellen in den dorsomedianen An-

teilen der Thyroidea-Lappen und ihr Fehlen in isthmusnahen Bereichen.

Vorkommen und Häufigkeit:

Die P-Zellen treten einzeln oder in kleinen Gruppen zusammengelagert auf, und sind eng mit der Basalmembran des T-Follikels verbunden (NONIDEZ, 1933; YOUNG/LEBLOND, 1963; DUBOIS/DUMONT, 1966; VELICKY, 1971a; KAMEDA et al., 1982). Die P-Zellen liegen, von der Basalmembran des T-Follikels umschlossen, in parafollikulärer Lage, und haben keinen Kontakt zum Lumen (DUMONT, 1956; LIETZ, 1971; VELICKY, 1971a; LUPULESCU, 1972; FREUND/FISCHER, 1976). Es werden aber auch P-Zellen im interstitiellen Bindegewebe nachgewiesen (CARVALHEIRA/PEARSE, 1968). Die Häufigkeit, mit der P-Zellen in der Thyroidea vorkommen, ist gering. Sie bilden beim adulten Kaninchen 2 Vol% (LUPULESCU, 1972) des Gesamtparenchyms. In der Thyroidea von neugeborenen Kaninchen werden noch weniger P-Zellen gefunden, als in denen adulter Tieren (SOLCIA/SAMPIETRO, 1968). Von 1000 untersuchten Zellen sind ca. 18,6% P-Zellen. Nach TSH-Behandlung steigt dieser Wert auf 37,5 % bzw. sinkt nach Thyroxin-Gabe auf 6,3 % (LESS, 1970).

Morphologie:

Die mittelgroßen P-Zellen haben sphärisch-ovale, ovoide bis polygonale oder kommaförmige, gestreckte Gestalt (VELICKY, 1970; FREUND/FISCHER, 1976; BUFFA et al.; 1979, KAMEDA et al., 1982). Sie sind im Vergleich zu den T-Follikelepithelzellen nur geringgradig größer (VELICKY, 1971a; FREUND/FISCHER, 1976).

Das Zytoplasma ist weniger elektronendicht (RAYMOND, 1932; NONIDEZ, 1933a,b). Der Nukleus ist im allgemeinen

größer als der der T-Follikelepithelzellen und besitzt sphärische Gestalt (NONIDEZ, 1933b, LESS, 1970). Der Golgi-Apparat tritt deutlich hervor und die Zisternen des Endoplasmatischen Retikulums sind parallel angeordnet. Die stabförmigen Mitochondrien sind über das gesamte Zytoplasma verteilt. Es werden viele freie Ribosomen beschrieben, die zu Polysomen zusammengelagert sein können (LUPULESCU, 1972).

Die charakteristischen Organellen der P-Zellen sind die Granula. Die unterschiedlich großen und unregelmäßig gestalteten Sekretgranula sind über das gesamte Zytoplasma verteilt (RAYMOND, 1932; NONIDEZ, 1933a) und besitzen einen Durchmesser von 100-200 nm (PEARSE/WELSCH, 1968) bzw. 150-200 nm (LUPULESCU, 1972) bzw. ca. 252 ± 45 nm (BUFFA et al., 1979). Es kommen pro μm^3 Zytoplasma 4,2 Granula vor. Ihr Inhalt ist mit GRIMELIUS-SILBER negativ (GRIMELIUS, 1968), wenig osmiophil und homogen oder locker strukturiert. Es gibt morphologisch keine Anzeichen für das Vorhandensein einer weiteren Granula-Art (BUFFA et al., 1979).

Histochemische Nachweise:

Die P-Zellen von Kaninchen werden selektiv mit verschiedenen Farben (MANOCCHIO, 1964), Blei-Hämatoxylin und DAVENPORT's Silber Technik identifiziert (SOLCIA/SAMPIETRO, 1968; KAMEDA, 1971; FREUND/FISCHER, 1976). Mit GRIMELIUS Silber (GRIMELIUS, 1968) mißlingt die Färbung der P-Zellen beim Kaninchen, während beim Meerschweinchen eine Färbung stattfindet. Bei der Färbung mit DAVENPORT's Silber färben sich sowohl Meerschweinchen als auch Kaninchen P-Zellen an (BUFFA et al., 1979).

Enzymatische Reaktionen:

Die P-Zellen des Kaninchens enthalten eine spezifische Acetylcholinesterase (SANDRITTER et al., 1956; PEARSE, 1966; OWMAN/SUNDLER, 1968), die eine starke Reaktion im Golgi-Feld, der nukleären Membran und dem Endoplasmatischen Retikulum sowie in den Granula zeigt (WELSCH et al., 1969; WELSCH/PEARSE, 1969, FREUND/FISCHER, 1976). Auch eine E 600 resistente Esterase befindet sich beim Kaninchen in der P-Zelle (CARVALHEIRA/PEARSE, 1967). Die α -GPD eignet sich beim Kaninchen nicht zur Identifizierung (MIETKIEWSKI et al., 1973).

Immunhistochemie:

Immunhistochemische Experimente haben gezeigt, daß sowohl Calcitonin als auch große Mengen von Somatostatin in Extrakten der Kaninchen-Thyroidea gefunden werden (FREUND/FISCHER, 1976; YAMEDA et al., 1977; VAN NOORDEN et al., 1977; BUFFA et al., 1979). Mit Hilfe von Immunperoxidase-Färbung und radioimmunchemischer Messungen von Somatostatin im Thyroideagewebe nach Säureextraktion werden diese Ergebnisse bestätigt (KAMEDA et al., 1982).

Feuchtgewicht (mg)	105,7 ± 2,7
Somatostatin pg/Lappen	7,96 ± 3,06
Somatostatin pg/mg	75,5 ± 27,10

Tabelle 14: Konzentration von Somatostatin-Immunreaktivität in der Thyroidea des Kaninchens (Das Feuchtgewicht entspricht dem Gewicht von einem Lappen), aus KAMEDA et al. (1982)

In Serienschnitten wird festgestellt, daß die meisten, aber nicht alle Somatostatin-Immunreaktiven-Zellen mit Anti-Calcitonin-Antikörpern reagieren und fast 80% der Calcitonin-Immunreaktiven-Zellen mit dem Somatostatin-Seren Komplexe bilden (BUFFA et al., 1979).

Es gibt jedoch auch einige Zellen, die Immunreaktivität gegenüber Calcitonin, aber nicht gegenüber Somatostatin zeigen (KAMEDA et al., 1982).

2 ULTIMOBANCHIALE STRUKTUREN DES KANINCHENS

Über die Ultimobanchialen Strukturen sind keine ausführlichen ultrastrukturellen Beschreibungen auffindbar. Ihre Existenz wird von mehreren Autoren erwähnt (TOGARI/SUGIYAMA, 1951; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; FUJITA, 1968; LUPULESCU/PETROVICI, 1968; SOLCIA/SAMPIETRO, 1968).

EICKHOFF (1952) fand als Nebenfund bei seinen Untersuchungen "Ultimobanchiale Zysten" bei Wildkaninchen und Wildhasen. Er stellt fest, daß sie beim Wildkaninchen zu 10% und beim Hasen in freier Wildbahn zu 17% vorkommen.

Die "Ultimobanchialen Zysten" werden in der Größe unterschiedlich beschrieben. Ihre Wand ist unterschiedlich dick und wird von einem mehrschichtigen Epithel gebildet, das in seiner Höhe großen Variationen unterworfen ist. Sie sind mit heterogenen Massen gefüllt und vorwiegend im zentralen Bereich der Thyroidea auffindbar.

Die T-Follikel von Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen besitzen runde bis ovale Form. Die Durchmesser der T-Follikel des Meerschweinchens sind im Vergleich zu den anderen drei Labortierarten immer bedeutend größer.

Die Gestalt der T-Follikel-epithelzellen wird von flach über iso- bis hochprismatisch angegeben. Die Anzahl und Ausprägung der Zellorganellen, ihre Ultrastruktur sowie deren Organisation werden unterschiedlich beschrieben und diskutiert. Ursache hierfür ist, neben den verschiedenen Fixierungs- und Einbettungsverfahren, hauptsächlich die enge Korrelation der Morphologie mit dem unterschiedlichen Grad der Aktivität der Thyroidea.

Die P-Zellen besitzen ein helleres Zytoplasma als die T-Follikel-epithelzellen und treten als eigenständige polymorphe Zellpopulation auf. Dieser Polymorphismus verursacht Widersprüche in der Beschreibung und führt dazu, daß verschiedene Autoren für den gleichen Zelltyp unterschiedliche Bezeichnungen verwenden (siehe Kapitel V). Zusätzlich sind die Vielfalt der Darstellungen, sowie die teilweise gegensätzlichen Angaben in Bezug auf Lage, Verteilung und Anzahl der P-Zellen, auf ungenügende Identifizierungsmöglichkeiten zurückzuführen. Die Anwendung von metachromatischen Färbungen, Grimelius-Silber-Methode etc. führen zu einheitlicheren Beschreibungen, aber erst mit dem Nachweis des Calcitonins und schließlich mit Hilfe der immunhistochemischen Techniken wird eine eindeutige Identifizierung gewährleistet.

Nach zahlreichen Diskussionen über den Ursprung der P-Zellen (SATO et al., 1966; CARVALHEIRA/PEARSE, 1967; PEARSE/POLLAK, 1971), ist heute nachgewiesen, daß die P-Zellen vom Ultimobranchialen Körper abstammen (WOLLMAN/HILFER, 1977, 1978; ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

2

ULTIMOBANCHIALE STRUKTUREN BZW. S-FOLLIKEL

Es gibt keinen Zweifel, daß die Ultimobranchialen Strukturen von Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen analoge Strukturen sind.

Bei Maus und Meerschweinchen werden die S-Follikel als große Systeme von untereinander verbundenen Follikeln beschrieben, während die Ultimobranchialen Strukturen der Ratte als mehrere einzelne oder in Gruppen zusammengelagerte Strukturen auftreten. Verwirrung und Anlaß zur Diskussion ergeben sich aus der Benutzung unterschiedliche Bezeichnungen für morphologisch analoge Gewebe oder gleicher Bezeichnungen für morphologisch unterschiedliche Gewebe (siehe Kapitel V)., die viele Autoren bei ihren Untersuchungen bestimmter Strukturen bzw. Strukturabschnitte des ultimobranchialen Parenchyms anwenden. Die Beschreibungen der ultimobranchialen Strukturen bei der Ratte divergieren besonders stark. Ursache ist das nicht rassenspezifische und individuell unterschiedlich häufige Auftreten sowie polymorphe Erscheinungsbild dieser Strukturen bei dieser Spezies.

Die ultimobranchialen Strukturen der vier Labortiere sind von einem mehrschichtigen Epithel begrenzt und besitzen in ihrem Lumen heterogenes Material, das sich je nach Tierart aus verschiedenen Komponenten zusammensetzt. Stellt man die verschiedenen Zelltypen, die am

Aufbau der Wand der ultimobranchialen Strukturen beteiligt sind, bei Ratte, Maus und Meerschweinchen gegenüber, werden strukturelle Ähnlichkeiten erkannt.

Die "dark-fibrillar" Zellen des Meerschweinchens könnten mit den AU-Zellen der Maus sowie den basalen U-Zellen der Ratte verglichen werden. Bei der Ratte besitzen die basalen U-Zellen Stammzellfunktion und sind die Vorläufer von den mehr luminal liegenden apikalen U-Zellen. Bei der Maus werden die AU-Zellen als Stammzellen für die AR- und "ciliated"-Zellen angesehen. Beim Meerschweinchen wird für die "dark fibrillar" Zellen keine Stammzellfunktion angenommen.

Die S-Follikelepithelzellen des Meerschweinchens sind strukturell den apikalen U-Zellen der Ratte und den AR-Zellen der Maus ähnlich. Verteilte Filamente, wie sie in der apikalen U-Zelle der Ratte gefunden werden, sind jedoch in der S-Follikelepithelzelle des Meerschweinchens nicht immer vorhanden. Auch können die S-Follikelzellen in einer Lage angeordnet sein und sind nicht immer mit basalen Zellen verbunden. Ähnlichkeiten werden auch zwischen der S-Follikel-Zelle des Meerschweinchens und der AR-Zelle der Maus gesehen.

Die "ciliated"-Zellen sind bei der Maus und beim Meerschweinchen beschrieben worden. Bei der Ratte sind keine Zellen mit Zilien nachweisbar.

In der Wand der "mixed" Follikel der Ratte und der S-Follikel von Meerschweinchen werden Zellen beschrieben, die sich nicht von den typischen T-Follikelepithelzellen der T-Follikel unterscheiden. JUHL (1981a) vermutet, daß diese Zellen des S-Follikels mit den T-Follikelepithelzellen des T-Follikels identisch sind. JUHL (1981a) stellt folgende Thesen auf, um den Ursprung dieser "T-Follikelepithelzellen" im S-Follikel aufzuklären:

a Umwandlung

Die T-Follikelepithelzellen benachbarter T-Follikel beeinflussen die Zellen in der S-Follikelwand bewirken eine Transformation. Diese "transitional"-Zellen zeigen die strukturellen Merkmale von S- und T-Follikelepithelzellen.

b Inkorporation

Es findet eine einfache Inkorporation der T-Follikel durch den S-Follikel statt. Im mittleren ausgedehnten Teil des S-Follikels des Meerschweinchens konnte JUHL (1981) eine solche Fusion beobachten.

Die P-Zellen haben bei Ratte, Maus, Meerschweinchen in der S-Follikelwand ähnliche Gestalt und Lage wie im T-Follikel. Sie liegen immer in der Nähe, aber nie in direktem Kontakt zum Lumen (ZELANDER/KIRKEBY, 1977).

Gravierende Unterschiede scheinen nach heutigem Kenntnisstand zwischen den vier Labortierarten nicht zu bestehen. Die strukturell faßbaren Unterschiede der Thyroidea sind im Kapitel XII tabellarisch zusammengefaßt.

XII TABELLARISCHE ÜBERSICHTEN

In den nachfolgenden Tabellen (Tab. 15-32) werden die strukturell faßbaren Unterschiede der Thyroidea bei Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen verglichen. Zusätzlich werden für jede Tierart tabellarische Übersichten über die jeweiligen am Thyroideaaufbau beteiligten Elemente dargestellt. Die Tabellen ergeben sich aus der vorliegenden Studie.

<u>Tierart</u>	<u>Lfd. Nr.</u>	<u>Inhalt</u>
<u>Alle</u>	15	T-Follikel­epithel­zelle
	16	P-Zelle
	17	T-Follikel
	18	U-bzw. S-Follikel
	19	Enzym-Reaktionen der T-Follikel­epithel- und P-Zellen
	20	Eignung der Enzyme zur Identifikation der P-Zellen
	21	Immunreaktivität der P-Zellen
<u>Ratte</u>	22	T-Follikel­epithel­zelle und P-Zelle
	23	T- und U-Follikel
	24	Zelltypen des reifen U-Follikels
<u>Maus</u>	25	T-Follikel­epithel­zelle und P-Zelle
	26	T- und S-Follikel
	27	Zelltypen des S-Follikels
<u>Meer- schweinchen</u>	28	T-Follikel­epithel­zelle und P-Zelle
	29	T- und S-Follikel
	30	Zelltypen des S-Follikels
	31	Zelltypen des S-Follikels
<u>Kaninchen</u>	32	T-Follikel­epithel­zelle und P-Zelle

	Ratte	Maus	Meerschweinchen	Kaninchen
Anteil in % am Gesamt- epithel	94-99%	99%	87%	98%
Verteilung	regelmäßig	regelmäßig	regelmäßig	regelmäßig
Gestalt	flach bis hoch- prismatisch	flach bis hoch- prismatisch	flach bis iso- prismatisch	flach bis hoch- prismatisch
Durchmesser	4-7-18 μm	2-7-16 μm	4-8 μm	8,3-16 μm
exocytot. Vesikel	0,14-0,15 μm	0,15-0,80 μm	0,1-0,3 μm	-
Kolloid- tröpfchen	$\emptyset$ 0,30-2,50 μm	bis 2,2 μm	bis 2,0 μm	-
endocytot. Vesikel	$\emptyset$ 0,06-0,3 μm	$\emptyset$ 0,1 μm	0,1-0,3 μm	-
Mikrovilli	Länge 0,19-1,5 μm $\emptyset$ 0,03-0,14 μm	Länge 0,44 μm $\emptyset$ 0,14 μm	Länge $\emptyset$ 0,40 μm 0,05-0,08 μm	Länge 0,72 μm $\emptyset$ 0,13 μm

Tabelle 15: GEGENÜBERSTELLUNG DER T-FOLLIKELEPITHELZELLE BEI RATTE, MAUS,
MEERSCHWEINCHEN UND KANINCHEN

	Ratte	Maus	Meerschweinchen	Kaninchen
Anteil in % am Gesamt- epithel	1%-6%	1%	13%	2%
Verteilung in der Thyroides	nicht gleich- mäßig, überwie- gend zentral	nicht gleich- mäßig, überwie- gend zentral	gleichmäßig bzw. in zentralen Anteilen	in den dorso- lateralen An- teilen
Gestalt	rund, oval, poly- hedral, spindel- förmig	vielgestaltig	unterschiedlich spindelförmig mit langen Ausläufern	ovoid, polygo- nal, gestreckte Formen
Granula dunkle helle	Ø 90-600 nm Ø 130 nm Ø 200 nm	Ø 50-400 nm Ø 140 nm Ø 175 nm	Ø 160 nm Ø 225 nm	Ø 252 ± 45 nm kein Hinweis auf zwei Arten
Nukleus	rund, eiförmig selten tiefe Einbuchtungen	unregelmäßig wenige Einbuch- tungen	sphärisch, geringe Ein- buchtungen	sphärisch mit tiefen Einbuch- tungen

Tabelle 16: GEGENÜBERSTELLUNG DER P-ZELLE BEI RATTE, MAUS, MEERSCHWEINCHEN UND KANINCHEN

	Ratte	Maus	Meerschweinchen	Kaninchen
Gestalt	rund/oval sphärisch	unregelmäßig kugelig, rund	rund/oval	rund/oval
Durchmesser	48-270 μm	24-131 μm	175-231 μm	101-131 μm
Lage der Makrofollikel	peripher	peripher	zentral	peripher
Lage der Mikrofollikel	zentral	zentral	peripher	zentral

Tabelle 17: GEGENÜBERSTELLUNG DER T-FOLLIKEL BEI RATTE, MAUS, MEERSCHWEINCHEN UND
----- KANINCHEN

	Ratte	Maus	Meerschweinchen
Synonym	Ultimobranchialer Follikel	Ultimobranchialer Follikel bzw. Zyste	S-Follikel Ultimobranchiale Zyste
Typ	Typ der "Squamösen Zyste"	Follikel mit hetero- gener Zellpopulation	Follikel mit hetero- gener Zellpopulation
Vorkommen	mehrere einzelne vorwiegend im zentralen Bereich	System von untereinander S-Follikeln im Zentrum	S-Follikelsystem in den oberen zwei Dritteln
Aufbau der S-Follikel- wand	zweischichtiges Epithel	ein-, zwei- bis mehr- schichtiges Epithel	je nach Abschnitt zwei bis mehrschichtig
Zellarten	basale U-Zelle apikale U-Zelle "mucous" Zellen	"ciliated" Zellen AR-Zellen AU-Zellen P-Zellen	"ciliated" Zellen S-Follikelepithel-Zellen "mucous" Zellen "dark-fibrillar" Zellen "granulated" Zellen P-Zellen
S-Follikel- Lumen	mit Zelltrümmern angefüllt	heterogener Inhalt ("foamy" Kolloid etc.)	erscheint in manchen Ab- schnitten leer, hetero- gener Inhalt

Tabelle 18: GEGENÜBERSTELLUNG DER U- BZW. S-FOLLIKEL BEI RATTE, MAUS UND
----- MEERSCHWEINCHEN

	Ratte		Maus		Meerschweinchen	
	T	P	T	P	T	P
SD	+++	+++	++	+++	+	+
α -GPD	*)	++++	++	++++	*)	++++
SPh	+++	+++	+	+++	+	+
UE	++	++	+	++	+	+++
ChE	+	+++	+	++	+	++++

Erklärung: + geringe Reaktion, ++ mäßige Reaktion, +++ starke Reaktion, ++++ sehr starke Reaktion, (T) T-Follikel epithelzelle, (P) P-Zelle, (SD) Succinat-Dehydrogenase, (α -GPD) α -Glycerophosphat-Dehydrogenase, (SPh) Saure Phosphatase, (UE) unspezifische Esterase und (ChE) unspezifische Cholinesterase

*) SAWICKI (1975) beschreibt die Abhängigkeit der α -GPD von der Höhe des Epithels. BIROV (1971), führte seine Beobachtungen bei Ratte und Meerschweinchen nach TSH-Gabe durch. Folglich war das T-Follikel epithel hochprismatisch und keine Differenzierung zwischen P- und T-Zellen möglich.

Tabelle 19: ENZYMATISCHE UNTERSCHIEDE VON P- UND T-FOLLIKELEPITHELZELLEN BEI RATTE, MAUS UND MEERSCHWEINCHEN (NACH SAWICKI, 1975; SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977)

SD	α -GPD	UE	ChE	SPh
Ratte	schlecht	schlecht	relativ gut	schlecht
Maus	besser	besser	relativ gut	gut
Meerschweinchen	schlecht	gut	gut	schlecht
Kaninchen	schlecht	schlecht	schlecht	=

Tabelle 20: EIGNUNG DER VERSCHIEDENEN ENZYME ZUR IDENTIFIZIERUNG DER P-ZELLEN BEI
----- RATTE, MAUS, MEERSCHWEINCHEN UND KANINCHEN

Succinat-Dehydrogenase (SD) ist bei Ratte, Meerschweinchen und Kaninchen schlecht, bei der Maus bedingt geeignet (ROSZKIEWICZ, 1973; SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977).
 α -Glycerophosphat-Dehydrogenase (α -GPD) eignet sich zur Identifizierung der P-Zellen nur bei der Maus (BESKID/ROSCIEZEWSKA, 1968; LIETZ, 1971; SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977).
Bei Ratte (BIROV, 1971, 1974; STACHURA, 1971; ROSZKIEWICZ, 1973; ZABEL, 1973; SAWICKI/KUCZYNSKI, 1977) beim Kaninchen (MIETKIEWSKI et al., 1974) und beim Meerschweinchen (BIROV, 1971; SAWICKI, 1975) jedoch ist sie nicht zu gebrauchen.
Unspezifische Esterase (UE) eignet sich nur beim Meerschweinchen gut (SAWICKI, 1971) und mit Einschränkung bei der Maus (LIETZ, 1971). Beim Kaninchen und der Ratte ist sie nicht zu gebrauchen (MIETKIEWSKI et al., 1973; ROSZKIEWICZ, 1973).
Unspezifisch Cholinesterase (ChE) ist bei allen Tieren, mit Ausnahme des Kaninchens gut zur Identifizierung der P-Zellen geeignet. Das Kaninchen besitzt eine spezifische Acetylcholinesterase.
Saure Phosphatase (SPh) eignet sich nur bei der Maus zur Identifizierung der P-Zellen.

Das Verhältnis der Somatostatin-Immunreaktiven-Zellen unterscheidet sich von Tierart zu Tierart deutlich. Im Meerschweinchen und Kaninchen wird eine hohe Zahl an Somatostatin-Immunreaktiven-Zellen gesehen, während in Ratten und Mäusen nur eine geringe Anzahl an Somatostatin-Immunreaktiven-Zellen im Vergleich zu Calcitonin-Immunreaktiven-Zellen vorhanden ist (KAMEDA et al., 1982).

	Feuchtwegicht (in mg)	Somatostatin pg/Lappen	Somatostatin pg/mg
Meerschweinchen	66,7 ± 10,2	198,425 ± 123,996	245,3 ± 129,7
Kaninchen	105,7 ± 2,7	7,960 ± 3,060	74,5 ± 27,1
Ratte	5,3 ± 1,1	47 ± 104	10,4 ± 2,9

Tabelle 21: KONZENTRATION DER SOMATOSTATIN IMMUNREAKTIVITÄT IN DER THYROIDEA VON MEER-
 ----- SCHWEINCHEN, KANINCHEN UND RATTE (DAS FEUCHTGEWICHT ENTSPRICHT DEM GEWICHT
 VON EINEM LAPPEN)

T-Zelle		P-Zelle
Gestalt	flach- bis hochprismatisch	rund, oval, poly- hedral, spindelförmig
Zellgröße	4-7-18 μm	2-3 x größer
Nukleus; Lage Durchmesser Gestalt	basal 4,5 μm sphärisch, mit gelegent- lichen Einbuchtungen	zentral rund, eiförmig
Mitochondrien	hohe Anzahl $\emptyset$ 0,2-0,3 μm , Länge 1-4 μm	geringe Anzahl rund, stabför- mig, verzweigt
exocytotische Vesikel	$\emptyset$ 0,14-0,15 μm	---
Kolloidtröpfchen	$\emptyset$ 0,30-2,50 μm	---
endocytotische Vesikel	$\emptyset$ 0,06-0,30 μm	---
Ribosomen	zahlreich	häufig zu Polysomen zusammengelagert
Mikrovilli Länge Breite	0,19-0,83-1,5 μm 0,03-0,14 μm	---
Lysosomen	rund-oval, zahlreich je nach Funktionsstatus der Zelle	ovoid, nur ver- einzelt
Spezifische Granula stark osmophile G. schwach osmophile G.	---	90-600 nm $\emptyset$ 130 nm $\emptyset$ 200 nm

Tabelle 22: GEGENÜBERSTELLUNG DER T-FOLLIKELEPITHEL- UND P-ZELLE DER RATTE

T-FOLLIKEL		U-FOLLIKEL
Lage	verteilt	zentral
Zelltypen	T-Follikel epithelzelle p-Zelle	Basale U-Zellen Apikale U-Zellen "mucous" Zellen
Epithel	einschichtig	zweischichtig
Kolloid	homogen	heterogen

Tabelle 23: GEGENÜBERSTELLUNG VON T-FOLLIKEL UND REIFEN U-FOLLIKEL DER RATTE

BASALE U-ZELLEN APIKALE U-ZELLEN

Lage	basal	apikal
Nukleus	eingekerbt	eingekerbt
Mitochondrien	dichte Matrix	weniger dichte Matrix
Ribosomen	viele freie Ribosomen	weniger freie als in der basalen U-Zelle
Fibrillen	zu Bündeln zusammen- gelagert	im Zytoplasma ver- teilt
Mikrovilli	keine	kurze Mikrovilli
Halbdesmosomen	im basalen Plasmalemm	keine

Tabelle 24: GEGENÜBERSTELLUNG DER APIKALEN UND DER BASALEN U-ZELLEN DES REIFEN U-FOLLIKELS DER RATTE

T-Follikel epithelzelle		P-Zelle
Zellgestalt	kubisch	vielgestaltig
Zellgröße	2-7-16 μm	größer
Nukleus: Lage	basal	basal/zentral
Durchmesser	$\varnothing$ 5 μm	unregelmäßig gestaltet,
Gestalt	rund-oval	wenige Einbuchtungen
Mitochondrien	hohe Anzahl $\varnothing$ 0,25 μm , länglich	geringe Anzahl und kleiner rund-oval, selten länglich
exocytotische Vesikel	0,15-0,80 μm	---
kolloidtröpfchen	bis 2,20 μm	---
endocytotische Vesikel	$\varnothing$ 0,1 μm	---
Ribosomen	zahlreiche freie Ribosomen, $\varnothing$ 145 Å	freie Ribosomen spärlich meist zu Polysomen zusam- mengelagert
Mikrovilli: Länge	$\varnothing$ 0,44 μm	---
Breite	$\varnothing$ 0,14 μm	
Lysosomen	zahlreich je nach Funktions- status der Zelle 0,04-0,01 μm	wenige Lysosomen, $\varnothing$ 0,5-1,5 μm
Spezifische Granula	---	50 - 400 nm
stark osmophile G.		$\varnothing$ 140 nm
schwach osmophile G.		$\varnothing$ 175 nm

Tabelle 25: GEGENÜBERSTELLUNG VON T-FOLLIKELEPITHEL- UND P-ZELLE BEI DER MAUS

	T-FOLLIKEL	S-FOLLIKEL
Vorkommen	90%	10%
Anteil der T-Follikel- epithelzellen	99%	Ø 25-30%
Anteil der P-Zellen	1%	Ø 11% (10-20%)
weitere Zelltypen	---	"ciliated" Zellen AR-Zellen AU-Zellen
Epithel	einschichtig	ein- bis mehrschichtig
Kolloid	homogen	heterogen

Tabelle 26: GEGENÜBERSTELLUNG VON T-FOLLIKEL UND S-FOLLIKEL BEI DER MAUS

"ciliated" Zellen		T-Follikel-epi- thelzellen	P-Zellen	AR-Zellen	AU-Zellen
Vorkommen	10-20%	25-30%	10-20%	25-30%	10-20%
Gestalt	groß, ragt ins Lumen	flach bis isoprismatisch	rel. groß polymorph	groß, ragt ins Lumen	rel. klein flach
Nukleus	rund-oval	rund-oval	rund-oval eingekerbt	eingekerbt	unregel- mäßig
Granula	einige	Kolloid- tröpfchen !	viele Ø 150nm	"Globules" Ø 0,7µm	---
Fibrillen- bündel	keine	keine	keine	keine	Charakte- ristikum
agranuläres Retikulum	deutlich	gering	gering	Charakte- ristikum	gering
Mikrovilli	Ø 0,08 µm L: 1,8 µm	Ø 0,14 µm L: 0,4 µm	keine	Ø 0,1 µm L: 0,3 µm	keine
Zilien	Charakteristika	keine	keine	keine	keine
Kontakt zum Lumen	ja	ja	nein	ja	nicht immer

Tabelle 27: VERGLEICH DER ZELLTYPEN DES S-FOLLIKELS DER MAUS

T-Zelle		P-Zelle
Gestalt	flach bis isoprismatisch	ausgeprägter Polymorphismus mit Zytoplasmaausläufern
Zellgröße	4-14 μm	sehr unterschiedlich
Nukleus: Lage Durchmesser Gestalt	basal 5-7 μm rund-oval	basal/zentral rund-sphärisch mit geringen Einbuchtungen
Mitochondrien	hohe Anzahl	geringe Anzahl
exocytotische Vesikel Kolloidtröpfchen endocytotische Vesikel	bis 2 μm 0,1-0,3 μm	---
Ribosomen	zahlreich	häufig zu Polysomen zusammengelagert
Mikrovilli: Länge Breite	$\emptyset$ 0,40 μm $\emptyset$ 0,05-0,08 μm	---
Lysosomen	zahlreich je nach Funktions- status der Zelle 0,1 - 1,0 μm	geringe Anzahl
Spezifische Granula stark osmophile G. schwach osmophile G.	---	$\emptyset$ 160 nm $\emptyset$ 225 nm

Tabelle 28: GEGENÜBERSTELLUNG DER T-FOLLIKELEPITHEL- UND P-ZELLE BEIM MEERSCHWEINCHEN

	T-FOLLIKEL	S-FOLLIKEL
Anteil der T-Follikel- epithelzellen	mehr als 87%	---
Anteil der P-Zellen	bis 13 %	variiert stark
weitere Zelltypen	---	S-Follikelepithelzellen "ciliated" Zellen "dark fibrillar" Zellen "granulated" Zellen "mucous" Zellen
Kolloid	homogen	heterogen

Tabelle 29: GEGENÜBERSTELLUNG VON T-FOLLIKEL UND S-FOLLIKEL BEIM MEERSCHWEINCHEN

	"ciliated" Zellen	"mucous" Zellen	P-Zellen
Vorkommen	weniger häufig	zahlreich	unterschiedlich
Gestalt	hochprismatisch, sehr dünn	schlank	polygonal
Nukleus	rund	rund-oval basale Lage	rund zentrale Lage
Ribosomen	mäßig	wenige Ribosomen	mehrere
Fibrilläres Material	nein	nein	nein
Granula	elektronendichte G. Ø 30-40 nm	mucigene Granula Ø 0,6-1,0 µm	spezifische Granula Ø 0,2 nm
Kontakt zum Lumen	ja	ja	nein
Zilien	Charakteristika ! (9+2-Muster)	keine	keine
Mikrovilli	wenige zwischen den Zilien, sehr lang	Länge 1,04 µm Ø 0,12 µm	keine

Tabelle 30: GEGENÜBERSTELLUNG DER "CILATED"-, "MUCOUS"- UND P-ZELLEN DES S-FOLLIKELS
----- BEIM MEERSCHWEINCHEN

S-Follikel- Zellen	"Dark-fibrillar" Zellen	"Granulated" Zellen
Vorkommen	häufigste Zellart	häufig in Gruppen
Gestalt	flach bis hochprismatisch, kuppelartig ins Lumen ragend	flach als durchgehende Lage auf der S-Basalmembran vergleichsweise groß, hochprismatisch
Nukleus	auffallend groß, charakteristisch tiefe Einkerbungen	undeutlich groß und oval unterschiedlich eingebuchtet
Ribosomen	zu Polysomen zusammengelagert	viele freie Ribosomen spärliche Anzahl
Fibrilläres Material	nein	Charakteristika ! nein
Granula	basal und luminal Vesikel	keine drei Granula-Arten Ø 0,5-0,9 µm apikal liegend
Kontakt zum Lumen	ja	nein immer
Zilien	keine	keine
Mikrovilli	einzelne kurze M. Länge: 0,36 µm Ø 0,12 µm	keine Länge 0,76 µm Ø 0,12 µm

Tabelle 31: GEGENÜBERSTELLUNG DER S-FOLLIKEL-, "DARK-FIBRILLAR"- UND "GRANULATED"-ZELLEN BEIM MEERSCHWEINCHEN

	T-Follikel-epithelzelle	P-Zelle
Gestalt	flach bis hochprismatisch	ovoid, polygonal gestreckte Formen
Zellgröße	8,3-8,8 µm, bis 16 µm	größer
Nukleus		
Lage	basal	basal/zentral
Gestalt	rund, ovoid	sphärisch mit tiefen Einbuchtungen
Mitochondrien	zahlreich	weniger häufig
exocytotische Vesikel		---
Kolloidtröpfchen		---
endocytotische Vesikel		---
Ribosomen	zahlreich	häufig zu Polysomen zusammenlagert
Mikrovilli		
Länge	Ø 0,72 µm	---
Breite	Ø 0,13 µm	
Lysosomen	zahlreich je nach Funktionsstatus der Zelle	geringe Anzahl
Spezifische Granula	---	Ø 252 ± 45 nm kein Hinweis auf weitere Granula-Population

Tabelle 32: GEGENÜBERSTELLUNG VON T-FOLLIKELEPITHELZELLE UND P-ZELLE BEIM KANINCHEN

Die Thyroidea von Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen zeigt qualitativ ähnliche Strukturbilder. Die quantitativen Details variieren jedoch mit der Spezies, der Rasse, dem Geschlecht und dem Alter der Tiere. Zusätzlich wird im Individuum durch die Einflüsse exogener und endogener Faktoren und deren Wechselwirkung mit der Thyroidea eine breite Variation der Strukturverhältnisse ausgelöst.

Die T-Follikel sind die morphologischen und funktionellen Einheiten der Thyroidea. Sie werden von einem einschichtigen Follikelepithel begrenzt, das sich aus T-Follikelepithelzellen und P-Zellen zusammensetzt. Jeder T-Follikel ist von einer Basalmembran umschlossen. Die T-Follikelepithelzellen nehmen abhängig vom Funktionszustand der Thyroidea unterschiedliche Gestalt an. Die P-Zellen liegen in parafollikulärer Lage innerhalb der follikulären Basalmembran. Sie haben keinen Kontakt zum Lumen und sind von diesem stets durch Zytoplasmaausläufer der T-Follikelepithelzellen getrennt. Ferner besitzen sie charakteristische Sekretgranula von unterschiedlicher Größe und Gestalt.

Zusätzlich werden in der Thyroidea von Ratte, Maus, Meerschweinchen und Kaninchen ultimobranchiale Strukturen gefunden.

In der Thyroidea der Ratte treten mehrere einzelne ultimobranchiale Strukturen auf, die sich in Größe, Gestalt, Zellzusammensetzung und luminalem Inhalt deutlich von den T-Follikeln unterscheiden, während in der Thyroidea von Maus und Meerschweinchen ein System von untereinander verbundenen Follikeln beobachtet wird.

Die ultimobranchialen Strukturen der Ratte besitzen in allen Altersstufen gemeinsame Merkmale und ähnliche Zellzusammensetzung. Das Lumen der reifen ultimobranchialen Follikel (U-Follikel) wird von einem zwei- oder mehrschichtigen Epithel begrenzt, das sich neben basalen und apikalen U-Zellen auch aus "mucous" Zellen zusammensetzt.

Am Aufbau der S-Follikelwand der Maus sind "ciliated" Zellen, typische T-Follikelepithelzellen, P-Zellen, AR-Zellen (Zellen mit vorwiegend agranulären Retikulum) und AU-Zellen (Zellen ultimobranchialen Ursprungs) beteiligt.

Die S-Follikel des Meerschweinchens werden als komplexe Strukturen beschrieben. Sie setzen sich aus einem oberen tubulären, einem mittleren und einem unteren Abschnitt zusammen. Der mittlere Abschnitt weist einen irregulären und einen ausgedehnten Bereich auf. Das Epithel der S-Follikelwand wird von sechs Zelltypen gebildet: S-Follikel-Zellen, "dark fibrillar"-Zellen, typischen T-Follikelepithelzellen, "granulated"-Zellen, "ciliated"-Zellen und "mucous"-Zellen.

Der luminale Inhalt der ultimobranchialen Strukturen unterscheidet sich tierartlich in der Zusammensetzung seiner Komponenten. Er ist stets heterogen und enthält neben kolloidähnlichem auch zelluläres Material.

The microscopical anatomy of the thyroid gland in rat, mouse, guinea-pig and rabbit - a comparative study of literature.

The thyroid gland in rat, mouse, guinea-pig and rabbit shows a qualitatively similar ultrastructure. The quantitative details, however, vary with the species, strain, sex and age of the animals. In addition wide variations of the morphological structures between different individuals are caused by the influence of exogenous and endogenous factors.

The usual follicles are the morphological and functional units of the thyroid gland. The follicles are lined by simple follicular epithelium composed of cuboid follicular cells and parafollicular cells. Each follicle is delimited at the periphery by a basal follicular membrane. In various physiologic conditions, the follicular cells assume different shapes. The parafollicular cells lie in thyroid follicles within the confines of the basement membrane, but are never in contact with the colloid, always being separated from the follicular lumen by part of a follicular cell. They often occur in groups. Their characteristic secretory granules are of different size and morphology.

In addition, ultimobranchial structures are found in the thyroid gland of rat, mouse, guinea-pig and rabbit. Thyroid glands of rats contain numerous isolated ultimobranchial structures, which differ from the usual thyroid follicles in size, shape, cellular composition and luminal content, while in mouse, guinea-pig and

rabbit a single system of interconnected follicles of ultimobranchial origin are observed.

The general properties of the ultimobranchial structures in rat and their cellular composition are similar in animals of all agegroups, however, there were differences in detail. The mature U-follicles in rat thyroid gland consist of two or more layers of apical and basal U-cells as well as mucous cells.

The second type of follicle (S-follicle) in mouse is lined by five types of cells which can be recognized by their distinctive ultrastructures: ciliated cells, typical thyroid epithelial cells, parafollicular cells, AR-cells (characterized by an abundant agranular reticulum) and AU-cells (cells of ultimobranchial origin). The relative abundance of different cell types varies markedly from follicle to follicle.

The second kind of follicle in guinea-pig is a complex, elongated, and distorted structure. It may be divided into an upper tubular part, a middle part subdivided into an irregular and a distended follicle and, furthermore, into a lower part. Six types of cells may be distinguished on morphological criteria: S-follicle cells, dark-fibrillar cells, typical thyroid epithelial cells, granulated cells, parafollicular cells and mucous cells.

The lumen of all ultimobranchial structures contains variable proportions of desquamated cells, pyknotic nuclei and cell debris as well as PAS-positiv material resembling colloid.

- ALESHIN, B.V., 1982: Debatable questions of a modern cytophysiology of the thyroid. *Usp. Sovrem. Biol.* 93, 121-138
- ALTENÄHR, E.; H. LIETZ, 1970: Ultrastructure of thyroid c-cells under different experimental conditions. *Verh. dtsch. Ges. Path.* 54, 360-367
- ALUMETS, J.; R. HAKANSON; F. SUNDLER, 1980: Ontogeny and ultrastructure of somatostatin and calcitonin cells in the thyroid gland of the rat. *Cell. Tiss. Res.* 206, 193-201
- ANDROS, G.; S.H. WOLLMAN, 1967: Autoradiographic localization of radioiodine in the thyroid gland of the mouse. *Am. J. Physiol.* 213, 198-204
- AOI, T., 1966: Electron microscopic studies of the follicle cells and parafollicular cells in the thyroid gland. *Okajimas Folia Anat. Jap.* 42, 63-70
- AXELRAD, A.; C.P. LEBLOND, 1955: Induction of thyroid tumors in rat by a low iodine diet. *Cancer N.Y.* 8, 339-367
- AZIZI, F.; A.G. VAGENAKIS; J. BOLLINGER, 1974: The effect of a single large dose of thyrotropin-releasing hormone. *Endocrinology* 95, 1767-1770
- AZZALI, G., 1964: Ultrastructure des cellules parafolliculaires de la thyroïde chez quelques mammifères. *Ann. Endocr. Suppl.* 25, 8-13
- AZZALI, G., 1968: Ultrastructure of the parafollicular cells. In: *Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells.* TAYLOR, S.(ed), Heinemann, London 1968, 152-166
- BAKER, H.J.; J. LINDSEY; S. WEISBROTH, 1979: The Thyroid In: *The Laboratory Rat. American College of Laboratory Animals.* New York, Vol. I, 94-95
- BAILLIF, R.N., 1937: Cytological changes in the rat thyroid following exposure to heat and cold, and their relationship to the physiology of secretion. *Am. J. Anat.* 61, 1-17

- BARGMANN, W., 1939: Die Schilddrüse. W. MÖLLENDORFF (ed). Handbuch der Mikroskopischen Anatomie des Menschen. Springer, Berlin 6/2, 2-136
- BARTKE, A., 1964: Histology of the anterior hypophysis thyroid and gonads of two types of dwarf mice. Anat. Rec. 149, 225-236
- BASTIANI, P.; C. SIMON, 1977: Long term turnover of thyroid iodine in the rat as studied by the isotopic equilibrium method. Acta Endocrinol. 85, 357-363
- BAUER, W.C.; S.L. TEITELBAUM, 1966: Thyrocalcitonin activity of particulate fractions of the thyroid gland. Lab. Invest. 15, 323-329
- BEAUMONT, A., 1985: Ultrastructural changes in the rat thyroid gland during iodine deficiency. Biol. Cell. 54, 177-180
- BENIRSCHKE, G.J.; F.M. GARNER; T.C. JONES, 1978: Pathology of Laboratory animals. Springer, Berlin-New York. Vol. I, 443-444
- BERNSTEIN, L.H.; S.H. WOLLMANN, 1975: Association of mitochondria with desmosomes in the rat thyroid gland. J. Ultrastr. 53, 87-92
- BESKID, M.; A.C. ROSCIEZEWSKA, 1968: C-cells in the normal animal and human thyroid gland. Folia Histochem. Cytochem. 6, 461-468
- BIROV, V., 1971: Histochemical studies of mitochondrial α -GPD changes in thyroid epithelium of some rodents. Cytologia 13, 1178-1183
- BJÖRKMANN, U.; L. ELMQUIST; L.E. ERICSON; A. MELANDER, S. SMEDS, 1974: Induced transport of protein into the thyroid follicular lumen. Endocrinology, 95, 1506-1517
- BJÖRKEMANN, U.; R. EKHOLM; L.E. ERICSON, 1976: Transport of thyroglobulin in thyroid follicle cell. Mol. Cell. Endocrinol. 5, 3-17
- BLÄHSER, S.; G. KRAUS, 1972: Methode zur Darstellung der histologischen Funktionsbilder von Thyreozyten und Calzitonzellen in der Rattenschilddrüse. Mikroskopie 28, 288-291

- BLÄHSER, S.; B. SCHNORR, 1971: Ultrastruktur der Thyreozyten der Ratte im alimentären Tocopherol- und Ubichinonmangel und nach Substitution. Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 114, 493-514
- BLÄHSER, S.; G. SCHNORR, 1972: Zur Morphologie und Funktion der Calcitoninzellen der Ratte. Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 134, 13-30
- BLUMENTHAL, H.T., 1955: Aging processes in the endocrine glands of various strains of normal mice. J. Gerontology 10, 253-267
- BOGUTH, W.; D. FRENZEL, 1966: Interferenzmikroskopische Aktivitätsbestimmungen der Rattenschilddrüse. Histochemie 5, 135-140
- BOYD, J.D., 1964: In: The Thyroid Gland. PITT-RIVERS, R.; W. TROTTER (eds.) Butterworth, London. Vol. 1, 9-12
- BRAUNSTEINER, H.; K. FELLINGER und F. PAKESCH, 1953: Electron microscopic observations on the thyroid. Endocrinology 53, 123-133
- BUCHER, O. 1977: Cytologie, Histologie und Mikroskopische Anatomie des Menschen. Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 324-329
- BUFFA, R.; J.A. CHAYVIALLE; P. FONTANA, 1979: Parafollicular cells of rabbit thyroid store both calcitonin and somatostatin. Histochemistry 62, 281-88
- BUSSOLATI, G.; A.G.E. Pearse, 1967: Immunfluorescent localization of calcitonin in the c-cells of pig and dog thyroid. J. Endocrinol. 37, 205-209
- BUSSOLATI, G.; A.F. CARVALHEIRA und A.G. PEARSE, 1968: Immunofluorescence studies on the source of calcitonin on the thyroid gland of the guinea pig. In: Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells. TAYLOR, S.(ed), Heinemann, London 1968, 133-142
- CADOT, C.; M. JULIEN; L. CHEVILLARD, 1969: Estimation of thyroid function in rats exposed to environments at 5° or 30°C. Fed. Proc. 28, 1128-1233

- CALVERT, R., 1972a: Electron microscopic observations on the contribution of the ultimobranchial bodies to the thyroid histogenesis in the rat. *Am. J. Anat.* 133, 269-290
- CALVERT, R., 1972b: Transitional cells in the postnatal thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.* 174, 341-359
- CALVERT, R., 1975: Structure of rat ultimobranchial bodies after birth. *Anat. Rec.* 181, 561-580
- CALVERT, R.; H. ISLER, 1970: Fine structure of a third epithelial component of the thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.* 168, 23-42
- CARVALHEIRA, A.F.; A.G.E. PEARSE, 1967: Comparative cytochemistry of cell esterases in the mammalian thyroid-parathyroid complex. *Histochemie* 8, 175-182
- CARVALHEIRA, A.F.; A.G.E. PEARSE, 1968: Cytochemical evidence for the ultimobranchial origin of the c-cells in rodent thyroid. In: *Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells.* TAYLOR, S. (ed), Heinemann, London 1968, 122-126
- CHAN, A.; L. BELANGER, 1968: The influence of hypophysectomy and low phosphate diet on c-cells in the rat. In: *Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells.* TAYLOR, S. (ed), Heinemann, London 1968, 199-202
- CHRISTOV, K.; R. BOLLMAN; C. THOMAS, 1972: Structure and function of thyroid c-cells in newborn rats. *Beitr. Pathol.* 147, 341-351
- CHRISTOV, K.; R. BOLLMANN; C. THOMAS, 1973: Ultimobranchial follicles and cysts in the rat thyroid during postnatal development. *Beitr. Pathol.* 149, 47-59
- COOK, M.J., 1965: *The Anatomy of the Laboratory Mouse* Academic Press, London-New York, 46-47 and 99-100
- COOPER, C.W.; A.H. TASHIJAN, 1966: Subcellular localization of thyrocalcitonin. *Endocrinology* 79, 819-822

- COPP, D.H.; E.C. CAMERON; B.A. CHENEY; A. DAVIDSON; K. HENZE, 1962: Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 70, 638-649
- COPP, D.H., 1969: Endocrine control of calcium homeostasis. *J. Endocrinol.* 43, 137-161
- CORDIER, A.C.; J.F. DENEFF; S.M. HAUMONT, 1976: Ultrastructure of the thyroid in dwarf mice. *Am. J. Anat.* 146, 339-358
- CORRODI, H.; G. JONSSON, 1967: The formaldehyd fluorescence method for histochemical demonstration of biogenic monoamines. *J. Histochem. Cytochem.* 15, 65-78
- COTECHIN, E.; F. ROE, 1967: Pathology of Laboratory rats and mice. Blackwell Scientific Publication. Oxford-Edinburgh, 438-442
- CRISAN, C., 1935: Die Entwicklung des thyreo-parathyreo-thymischen Systems der weißen Maus. *Z. Anat.* 104, 327-358
- DAVID, H., 1967: Elektronenmikroskopische Organpathologie. Verlag Volk und Gesundheit. Berlin, 479-480
- DE GRANDI, P., 1970: The routine demonstration of C-cells in human and animal thyroid glands. Value of a simple silver stain. *Virchows Arch. B* 6, 137-150
- DE GRANDI, P.; I. KRAEHENBUHL; M. CAMPICHE, 1971: Ultrastructural localization of calcitonin in the parafollicular cells of pig thyroid gland with cytochrome c-labeled antibody fragments. *J. Cell. Biol.* 50, 446-456
- DEMPSEY, E.W.; R.R. PETERSON, 1955: Electron microscopic observations on the thyroid glands of normal, hypophysectomized, cold exposed and thiouracil-treated rats. *Endocrinology* 56, 46-58
- DENEFF, J.; A.C. CORDIER; M. MESQUINA; S. HAUMONT, 1979: The influence of fixation procedure, embedding medium and section thickness on morphometric data in thyroid gland. *Histochemistry* 63, 163-171

- DENEF, J.; S. HAUMONT; C. BECKERS, 1980: Morphological changes in mouse thyroid induced by iodine deficiency. *Virchows Archiv B* 32, 191-199
- DE ROBERTIS, E., 1949: A cytological and cytochemical basis of thyroid function. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 50, 317-33
- DHINDSA, K.S. 1981: Histological changes in the thyroid gland. *Acta. Anat.* 109, 97-102
- DÖRRENHAUS, A.; H. KÖHLER; L. LUCIANO, 1971: Morphologische, histochemische und experimentelle Untersuchungen an den parafollikulären Zellen der Schilddrüse. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.* 112, 247-265
- DUBOIS, P.; L. DUMONT, 1966: Aspects ultrastructuraux des cellules parafolliculaires de la thyroïde du lapin. *C. R. Soc. Biol. (Lyon)* 12, 2331-2334
- DUCOMMUN, P.; W. VALE; E. SAKITZ; R. GUILLEMIN, 1967: Reversal of the Inhibition of TSH-Secretion due to acute stress. *Endocrinology* 80, 953-956
- DUMONT, L., 1956: Les cellules parafolliculaires de la thyroïde du lapin. Leur rapport avec le canal thyroïdial. *Ann. Endocr.* 17, 700-712
- DUNN, T.B., 1944: Ciliated cells of thyroid of the mouse. *J. nat. Cancer Inst.*, 4, 555-557
- EICKHOFF, W., 1952: Über das Verhalten von Schilddrüsen bei Hasen und Kaninchen. *Virchows Arch. A* 322, 84-100
- EICKHOFF, W.; N. SCHÜMMELFELDER, 1956: Fluoreszenzmikroskopische Beobachtungen an der lebenden Rattenschilddrüse. *Virchows Arch. A* 328, 18-26
- EICKHOFF, W., 1958: In: *Pathologie der Laboratoriumstiere*. COHRS, P.; R. JAFFÉ; H. MEESEN (eds) Springer Verlag, Berlin. Vol. I, 466-482
- EKHOLM, R., 1964: Thyroid gland. In: *Electron Microscopic Anatomy*. KURTZ, S.M. (ed). Academic Press, New York, 221-237
- EKHOLM, R.; L.E. ERICSON, 1968: The ultrastructure of the parafollicular cells of the thyroid gland in the rat. *J. Ultrastr. Res.* 23, 378-402

- EKHOLM, R.; F.S. SJÖSTRAND, 1957: The ultrastructural organization of the mouse thyroid gland. J. Ultrastr. Res. 1, 178-199
- EKHOLM, R.; SMEDS 1966: On dense bodies and droplets in the follicular cells of the guinea pig thyroid J. Ultrastr. Res. 16, 71-82
- EKHOLM, R.; S.H. WOLLMAN, 1975: Site of iodination in rat thyroid gland deduced from electron microscopic autoradiographs. Endocrinology 97, 1432-1444
- ERICSON, L.E., 1968: Degranulation of the parafollicular cells of the rat thyroid by Vit. D₂- induced hypercalcaemia. J. Ultrastr. Res. 24, 145-149
- ERICSON, L.E. 1970: Subcellular localisation of 5-hydroxytryptamine in the parafollicular cells of the mouse thyroid gland. J. Ultrastr. Res. 31, 162-177
- ERICSON, L.E. 1972: Formation and storage of 5-hydroxytryptamine in thyroid parafollicular cells in mouse. J. Ultrastruc. Res 41, 467-473
- ERICSON, L.E., 1983: Selective macropinocytosis of thyroglobulin in rat thyroid. Endocrinology 113, 1746-1753
- ERISON, L.E.; A. MELANDER; C. OWMAN; F. SUNDLER, 1970: Endocytosis of thyroglobulin and release of thyroid hormon. Endocrinology 87, 915-923
- ERICSON; L.E.; R. HAKANSON; A. MELANDER, 1972: TSH-induced release of 5-hydroxytryptamine and histamine from rat thyroid mast-cells. Endocrinology 90, 795-801
- ERICSON, L.E.; G. ENGSTRÖM, 1978: Quantitative electron microscopic studies on exocytosis and endocytosis in the thyroid follicle cell. Endocrinology 103, 883-892
- ERMANS, A.; P. NEVE; P. BASTENIE, 1972: Structure and function of the normal thyroid gland. In: Thyroiditis and Thyroid Function. BASTENIE, A.; P. ERMANS (ed) Pergamon Press. Oxford, Vol. 36, 5-38
- FABRE, M.; J.MARESCAUX, J. 1968: Autografts of the thyroid gland of guinea pig. Z. Zellforsch. Mikr. Anat. 84, 328-341

- FALCK, B., 1962: Observations on the possibilities of the cellular localisation of monoamines by a fluorescence method. *Acta Physiol. Scand.* 56, 1-8
- FALCK, B.; B. LARSON; C.V. MECKLENBURG, 1964: On the presence of a second specific cell system in mammalian thyroid gland. *Acta Physiol. Scand.* 62, 491-492
- FALCK, B.; Ch. OWMAN, 1965: A detailed methodological description of the fluorescence method for the cellular demonstration of biogenic monoamines. *Acta Univ. Lund.* II, 7, 1-23
- FARQUAR, M.G.; G.E. PALADE, 1963: Junctional complexes in various epithel. *J. Cell. Biol.* 17, 375-412
- FELDMANN, J.; J. VAZQUEZ; S.M. KURTZ, 1961: Maturation of the rat fetal thyroid gland. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 11, 365-383
- FISHER, D.; W. ODELL, 1969: Acute release of thyrotropin in the newborn rat. *J. Clin. Invest.* 48, 1670-1677
- FOSTER, G.V.; A. BAGHDIANANTZ; M.A. KUMAR, 1964: Thyroid origin of calcitonin. *Nature (London)*, 202, 1303-1305
- FREUND, D.; F. FISCHER, 1976: Beitrag zur Identifizierung der C-Zellen bei Kaninchen, Ratte und Meerschweinchen. *Anat. Anz.* 139, 386-395
- FROLKIS, V.; N. VERZHIKOVSKAYA; G. VALUEVA, 1973: The thyroid and age. *Exp. Gerontology* 8, 285-296
- FUJITA, H., 1968: The thyroid. In: *Fine Structure of Cells and Tissues*. YAMADA, E.; K. UCHIZONO (eds) Igaku Shoin, Tokyo. Vol.5, 86-113
- FUJITA, H.; H. SUEMASA, 1968: Cytological effects of TSH on the thyroid of hypophysectomized rats. *Arch. Histol. Jpn.* 30, 45-59
- FUJITA, H., 1969: Studies on the iodine metabolism of the thyroid gland as revealed by electron microscopic autoradiography of ¹²⁵I. *Virchows Arch.* 2, 265-279

- FUJITA, H., 1975: Fine structure of the thyroid gland. *Int. Rev. Cytol.* 40, 197-280
- FUJITA, H.; S. TAMURA; T. TAKANO; S. ISHIBASHI; T. TAKANA 1980: Fine structural changes in aging mouse thyroid. *J. Gerontol.* 35, 1-15
- GARBI C.; S.H. WOLLMANN, 1982: Ultrastructure and some other properties of inverted thyroid follicles in suspension culture. *Exp. Cell. Res.* 138, 343-353
- GAUGUIN, J.; P. ROEMERT; S. KIRKEBY, 1973: Cytochemical demonstration of cholinesterase in follicle cells and parafollicular cells of the rat thyroid gland. *Histochemie* 34, 97-106
- GERSHON, M.D.; L.L. ROOS 1966: Radioisotopic studies of 5-hydroxytryptamine in mouse. *J. Physiol.* 186, 451-476
- GERSHON, M.; E. NUNEZ, 1970: Histochemical and radioautographic studies of serotonin and parafollicular cells in the thyroid gland of the rat. *Endocrinology* 86, 160-166
- GITTES, R ; S. TOVERUD; C. COOPER, 1968: Effects of hypercalcaemia on rat thyroid gland. *Endocrinology* 82, 83-90
- GORBMAN, A., 1947: Functional and morphological properties in the thyroid gland, ultimobranchial body and persisting ductus pharyngiobranchialis IV of an adult mouse. *Anat. Rec.* 98, 93-101
- GORBUNOVA, M.P., 1981: Rat thyroid ultrastructure during aging. *Ontogenez* 12, 605-609
- GREEN, S.T.; O. PETERSEN, 1981: Thyroid follicular cells: the resting membrane potential and the communication network. *Pflügers Arch.* 391, 119-124
- GREENE, C., 1959: *The Anatomy of the Rat*. Eunice Chace Greene, Hafner Publishing Co. New York, 112-113
- GREER, M.; C. ROCKIE, 1969: Effect of thyrotropin in the thyroid. *Endocrinology* 85, 244-250
- GREER, M.; H. STUDER; J. KENDALL, 1967: Studies on the pathogenesis of colloid goiter. *Endocrinology* 81, 623-632

- GRIMELIUS, L., 1968: A silver nitrate stain for alpha-2 cells in human pancreatic islets. Acta Soc. Med. Upsalien 73, 271-294
- GRUNT, J.; R. CUNNINGHAM, 1965: Long-term effects on thyroid function in rat. Acta Endocrinol. 48, 556-560
- GUDE, W.; G. COSGROVE; G. HIRSCH, 1982: Histological Atlas of the Laboratory Mouse. Plenum Press, New York-London, 9-10
- HAAS, H.G.; M.A. DAMBACHER; C. LENTER, 1972: Fragen der Calcitonin-Forschung. Klin. Wschr. 50, 2-11
- HAKANSON, R.; C. OWMAN; B. SPORRONG and F. SUNDLER, 1971: Electron microscopic classification of amine-producing endocrine cells. Histochemie 27, 226-242
- HANSEN, J.M.; P. SKAARING, 1973: Scanning electron microscopy of normal rat thyroid. Anat. Anz. 134, 177-185
- HANSEN, J.M.; L. STOVSTED; K. SIERSBAEK, 1975: Age dependent changes in iodine metabolism and thyroid function. Acta Endocrinol. 79, 60-65
- HATAI, S., 1965: On the weight of some of the ductless glands of the Norway and of the Albino rat according to sex and variety. Anat. Rec. 153, 511-519
- HEBEL, R.; M.W. STROMBERG, 1986: Anatomy and Embryology of the Laboratory Rat. Bio Med Verlag, Wörthsee, 91-95
- HERVEG, J.P.; S.H. WOLLMAN, 1977: Changes of the volume of epithelium during the developement of thyroid hyperplasia in rats. Ann. Endocrinol. 38, 79-85
- HERZOG, V.; F. MILLER, 1979: Membrane retrieval in epithelial cells of isolated thyroid follicles. Eur. J. Cell. Biol. 19, 203-215
- HÖKFELT, T.; S. EFENDIC, R. LUFT, 1975: Cellular localisation of somatostatin in endocrine-like cells. Acta Endocrinol. 80, 1-40

- HOLT, S.; R. WHITHERS, 1958: An appriaisal of indigogenic reactions for esterase localisation. Proc. R. Soc. B. 148, 520-528
- ISHIKAWA, K., 1965: Electron microscopical studies of the ultimobranchial body of the rat in embryonic life, with special emphasis on its fate. The relation to the thyroid tissue and parafollicular cells. Okajimas Folia Anat. Jap. 41, 313-335
- ISHIMURA, K.; H. OKAMOTO; H. FUJITA, 1976: Freezetching observations of the thyroid follicular cells in TSH treated mice. Cell. Tiss. Res. 171, 297-303
- ISLER, H.; C.P. LEBLOND; A.A. AXELRAD, 1959: Influence of age and of iodine on the production of thyroid tumors in the rat. J. Nat. Cancer Inst. 21, 1065-81
- ISLER, H.; B. THOMPSON; R. TONKIN; S.K. SARKAR, 1960: Three-dimensional structures of the thyroid gland with reference to the basement membrane of the follicles and to the location of the light cells. Anat. Rec. 136, 338-347
- ISLER, H.; S.K. SARKAR; B. THOMPSON; R. TONKIN, 1968: The architecture of the thyroid gland: a 3-dimensional investigation. Anat. Rec. 161, 325-336
- IVES, P.J.; W. HAENSLEY; W. MAXWELL, 1975: A histochemical and ultrastructural study of lipofuscin accumulation in thyroid follicle cells. Mechanism of ageing and development 4, 399-413
- JACOBS, B.B., 1958: Variations in thyroid morphology of mice. Proc. Soc. Exp. Biol. 97, 115-118
- JAIM-ETCHEVERRY, G.; L.M. ZIEHER, 1968: Cytochemical localisation of monoamine stores in thyroid gland at the electron microscope level. Experientia 24, 593-595
- JALLAGES, M.; J. ASSENMACHER, 1972: The effect of light on thyroid function. Gen. Comp. Endocrinol. 19, 331-342
- JUHL, M., 1981a: Morphology of the second kind of follicle in the guinea pig thyroid gland. Acta Anat. 110, 318-326

- JUHL, M., 1981b: Fine structure of the second kind of thyroid follicles in mature guinea pigs. *Acta Anat.* 111, 328-342
- KAISSLING, B.; O. BUCHER, 1973: Alterations of mitotic index of c-cells and follicular cells of rat thyroid after exposure to cold. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.* 146, 417-423
- KAISSLING, B.; O. BUCHER, 1974: Mitose-Index der Follikel- und C-Zellen der Ratte. *Verh. Anat. Ges.* 68, 817-821
- KALINA, M.; A.G.E. PEARSE, 1971: Ultrastructural localisation of calcitonin in c-cells. *Histochemistry* 26, 1-8
- KALISNIK, M., 1972: A histometric thyroid gland activation index. *J. Microsc.* 95, 345-348
- KALISNIK, M., 1981: Stereological analysis of the thyroid gland by light microscopy. *Prog. Clin. Biol. Res.* 59, 151-160
- KAMEDA, Y., 1971: The occurrence and distribution of the parafollicular cells in the thyroid gland in some mammals. *Arch. Histol. Jpn.* 33, 383-299
- KAMEDA, Y., 1974a: Light and electron microscopic alterations of dog parafollicular cells. *Arch. Histol. Jpn.* 36, 205-220
- KAMEDA, Y., 1974b: Relationship between the thyroid parafollicular cells and pituitary gland. *Arch. Histol. Jpn.* 37, 225-244
- KAMEDA, Y.; H. OYAMA; M. HORINO, 1982: Somatostatin immunoreactive c-cells in thyroid glands from various mammalian species. *Anat. Rec.* 204, 161-170
- KAMEDA, Y.; H. OYAMA; M. HORINO, 1984: Ontogeny of immunoreactive somatostatin in thyroid c-cells from guinea pigs. *Anat. Rec.* 208, 89-101
- KARNOVSKY, M.J.; L. ROOTS, 1964: A direct coloring thiocholine method for cholinesterases. *J. Histochem. Cytochem.* 12, 219-221

- KETELBANT-BALLASSE, P.; P. NEVE, 1976: New ultrastructural features on the cream hamster thyroid with special references to the second kind of follicle. *Cell. Tiss. Res.* 166, 49-63
- KIRKEBY, S.; P. ROMERT; J. GAUGUIN, 1973: Origin of cholinesterase-containing follicle cells and parafollicular cells of the developing thyroid gland in the rat. *Histochemie* 37, 243-250
- KIRKEBY, S., 1976: The activity of non-specific esterase in the thyroid epithelial cells of guinea pig as influenced by various inhibitors and activators. *Histochemistry* 48, 51-60
- KIRKEBY, S., 1977: Esterase activity in the guinea pig thyroid under normal and pathological conditions with special regards to the cystlike structures. *Virchows Arch. B* 23, 129-136
- KIRKEBY, S.; T. ZELANDER, 1979: Light and electron microscopical observations on the thyroid cysts in Vitamin-A deficient guinea pig. *Zentbl. Vet. Med. (C)* 8, 48-55
- KLAPPER, C.E., 1946: The development of the pharynx of the guinea pig with special emphasis on the fate of the ultimobranchial body. *Am. J. Anat.* 79, 361-397
- KOLMER, W., 1931: Endokrine Drüsen. In: *Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere*. JAFFE, R. (ed) Springer, Berlin, 58-63
- KRACHT, J.; U. HACHMEISTER; H.J. BREUSTEDT; M. LENKE, 1968: Immunhistological studies on thyrocalcitonin in c-cells. *Endokrinologie* 52, 395-401
- KROGH, M.; H. OKKELS, H., 1936: Eignen sich Kaninchen zu histophysiologischen Untersuchungen der Glandula Thyroidea? *Klin. Wschr.* 1, 203-206
- KRSTIC, R., 1969: Quantitative investigations of the dark and light cells in the rat. *Z. Anat. Entw. gesch.* 129, 353-358
- KRSTIC, R.; O. BUCHER, 1971: Über das Verhalten der parafollikulären Zellen der Rattenschilddrüse unter Kälteeinwirkung. *Anat. Anz.* 128, 95-103

- KRUPP, P., 1972: Effects of vitamin A deficiency on the ultimobranchial tissue in the rat thyroid. *Anat. Rec.* 174, 381-388
- KRUPP, P.; R. FRINK, 1974: An electron microscopic study of ultimobranchial follicles in Vit. A. deficient rat thyroids. *Anat. Rec.* 178, 396-397
- KRUPP, P., 1983: Ultrastructural and functional effects of chronic endogenous stimulation of thyroid cells by thyrotropin. *Am. J. Anat.* 166, 73-82
- KUSOMOTO, Y., 1980: Calcitonin and somatostatin are localized in different cells in the thyroid. *Biomed. Res.* 1, 237-241
- LARSON, B.; Ch. OWMAN; F. SUNDLER, 1966: Monoaminergic mechanisms in parafollicular cells of the mouse thyroid gland. *Endocrinology* 78, 1109-1114
- LARSSON, L., 1985: Differential changes in calcitonin and somatostatin immunoreactivities in rat. *Histochemistry* 82, 121-130
- LESS, E. 1970: Untersuchung der T-Zellen und P-Zellen bei experimentellen Schilddrüsenerkrankungen des Kaninchens. *Endokrinologie* 56, 73-81
- LEVER, J.; L. VLIJIM, 1955: A comparison of the sensitivity of some methods for determining the activity of thyroid glands. *Acta Endocrinol.* 18, 219-228
- LIETZ, H.; H. ZIPPEL, 1969: Cytochemische Untersuchungen zur vergleichenden Morphologie der C-Zellen in der Schilddrüse. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.* 102, 85-98
- LIETZ, H., 1971: C-cells: Source of calcitonin. A morphological review. *Curr. Top. Pathol.* 55, 109-146
- LOEWENSTEIN, J.E.; S.H. WOLLMAN, 1967: Kinetics of equilibrium labeling of the rat thyroid gland with ¹²⁵I. *Endocrinology* 81, 1063-1073
- LOEWENSTEIN, J.E.; S.H. WOLLMAN, 1970: Mechanisms for abnormally slow release of some thyroid radioiodine. *Endocrinology* 87, 143-150

- LOEWENSTEIN, J.E.; S.H. WOLLMAN, 1973: Kinetics of isotopic equilibration of iodine in individual rat thyroid follicles. *Endocrinology* 92, 894-911
- LUCIANO, L.; E. REALE, 1964: Elektronenmikroskopische Beobachtungen an parafollikulären Zellen der Rattenschilddrüse. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.* 64, 751-766
- LUDWIG, K.S., 1954: Beiträge zur Schilddrüsenstruktur Zur Frage der Makrothyreozyten in der Schilddrüse *Acta. Anat.* 20, 1-36
- LUFT, J.H., 1961: Improvements in epoxy resin embedding methods. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 9, 409-414
- LUPULESCU, A; A. PETROVICI, 1968: Ultrastructure of the Thyroid Gland. Karger, Basel-New York, 64-80
- LUPULESCU, A., 1972: Effect of calcitonin on rabbit thyroid gland. *Endocrinology* 90, 1046-1054
- LUTTERMANN, M.; W. BÖCKER, 1982: Morphokinetik der TSH-stimulierten Meerschweinchenschilddrüse in vitro. *Acta. Anat.* 112, 105-116
- MACHIDA, Y.; S. SUGIYAMA, 1962: The fate of the ultimobranchial body of the guinea pig and its relation to thyroid development. *Okajimas Folia Anat. Jap.* 38, 73-87
- MALENDOWICZ, L.K., 1977: Sex dimorphisms in the thyroid gland. I. Morphometric studies on the thyroid gland of intact adult male and female rats. *Endocrinologie* 69, 326-328
- MALENDOWICZ, K.L.; M. MAJCHRZAK, 1981: Sex dimorphism in the thyroid gland. III. Morphometric studies on the rat thyroid gland in the course of postnatal ontogenesis. *Endokrinologie* 77, 297-302
- MANOCCHIO, I., 1960: Metachromatische Färbungen. *Zentralbl. Allg. Pathologie u. path. Anat.* 101, 1-4
- MANOCCHIO, I., 1964: Metachromasia e basophilìa. *Arch. Veter. Ital.* 15, 3-7
- MARKS, S.C., 1969: The parafollicular cell of the thyroid gland in mouse. *J. Bone Joint Surg.* 51, 875-890

- MATSUZAWA, T., 1966: Experimental morphological studies on the parafollicular cells of the rat thyroid gland. Arch. Histol. Jap. 27, 521-525
- MATSUZAWA, T.; K. KUROSUMI, 1967: Morphological changes in the parafollicular cells of the rat thyroid glands after administration of calcium shown by electron microscopy. Nature 213, 927-928
- Mc ALPINE, R.J., 1955: Alkaline glycerophosphatase in the developing thyroid of albino rat. Am. J. Anat. 96, 191-228
- Mc MILLAN, P.; U. HEIDBÜSCHEL; L. VOLLRATH, 1985: Number and size of rat thyroid c-cells. Anat. Rec. 212, 167-171
- MELANDER, A.; C. OWMAN; F. SUNDLER, 1971: Effects of vitamin D₂ stimulation on amine stores and secretory granules in the calcitonin cells of the mouse. Histochemie 25, 32-44
- MIETKIEWSKI, K.; M. ZABEL; K. LINKE, 1973: Some histochemical reactions of c-cells in the rabbit thyroid gland. Fol. Morph. (Warsz) 32, 245-249
- MIYAGAWA, J.; K. ISHIMURA; H. FUJITA, 1982: Fine structural studies on the reabsorption of colloid and fusion of colloid droplets in thyroid glands of TSH-treated mice. Cell. Tiss. Res. 223, 519-532
- MONROE, B.G., 1953: Electron microscopy of the thyroid. Anat. Rec. 116, 345-361
- NADLER, N.J.; C.P. LEBLOND, 1955: The site and rate of formation of thyroid hormone. Brookhaven Symp. Biol. 7, 40-58
- NADLER, N.J.; C.P. LEBLOND; R. BOGOROCH, 1954: The rate of iodine metabolism by the thyroid follicle as a function of its size. Endocrinology 54, 154-172
- NADLER, N.J.; S. SARKAR; P. LEBLOND, 1962: Origin of intracellular colloid droplets in the rat thyroid. Endocrinology 71, 120-129
- NADLER, N., 1974: The Thyroid. In: GREEP, R.; E. ASTWOOD (eds) Endocrinology. The William and Wilkins Comp., Baltimore, 39-54

- NANBA, H.; H. FUJITA, 1969: Fine structure of the thyroid parafollicular cells in normal, vitamin D and CaCl_2 -treated mice. Arch. Histol. Jpn. 30, 283-243
- NEVE, P.; S.H. WOLLMAN, 1971: Fine structure of Ultimobranchial follicles in the thyroid gland of the rat. Anat. Rec. 171, 259-272
- NEVE, P.; S.H. WOLLMAN, 1972: Fine structure of a fifth type of epithelial cell in thyroid gland of the C_3H mouse. Anat. Rec. 172, 37-44
- NONIDEZ, J.F., 1932: Further observations on the parafollicular cells of the mammalian thyroid. Anat. Rec. 53, 339-347
- NONIDEZ, J.F., 1933a: The origin of the parafollicular cell, a second epithelial component of the thyroid gland. Am. J. Anat. 49, 479-505
- NONIDEZ, J.F., 1933b: The parenchymatous cells of Barber, the "protoplasma-reichen Zellen" of Hürthle and the parafollicular cells of mammalian thyroid. Anat. Rec. 56, 131-141
- NOVAK, A., 1969: The effect of gonad removal and administration of oestrogen on the thyroid gland. Cytological and Cytochem. 7, 281-304
- NUNEZ, E.A.; R. GOULD; S.J. HOLT, 1969: A study of granule formation in the rat parafollicular cell. J. Cell. Sci. 5, 531-559
- NUNEZ, E.A., 1971: An atypical rat thyroid extrafollicular cell. J. Ultrastr. Res. 36, 411-418
- NUNEZ, E.; M.D. GERSHON, 1978: Cytophysiology of thyroid parafollicular cells. Int. Rev. Cytol. 52, 1-80
- OKINO, H.; S. MATSUI; S. SHIODA, 1979: Ultrastructural and morphometric studies on thyroid follicle cells. Arch. Histol. Jpn. 42, 485-505
- OWMAN, C.; F. SUNDLER, 1968: Indole metabolism in thyroid c-cells of the mouse. In: Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells. TAYLOR, S. (ed), Heinemann, London 1968, 110-121

- PAASONEN, M., 1958: 5-Hydroxytryptamine in mammalian thyroid gland. *Experientia* 14, 95-98
- PANTIC, V.R., 1974: The cytophysiology of thyroid cells. *Int. Rev. Cytol.* 38, 153-243
- PARSON, J.A.; S.L. ERLANDSEN; O. HEGRE, 1976: Central and periheral localisation of somatostatin. *J. Histochem. Cytochem.* 24, 872-882
- PEARSE, A.G.E., 1966: Common cytochemical properties of cells producing polypeptide hormones, with particular reference to calcitonin and the thyroid c-cells. *Vet. Rec.* 79, 587-590
- PEARSE, A.G.E.; A. CARVALHEIRA, 1967: Cytochemical evidence for an ultimobranchial origin of rodent thyroid C-cells. *Nature* 214, 929-930
- PEARSE, A.G.E., 1968: Common cytochemical and ultrastructural characteristics of cells producing polypeptide hormones (the APUD-series) and their relevance to thyroid and ultimobranchial c-cells and calcitonin. *Proc. Roy. Soc. B.* 170, 71-80
- PEARSE, A.; J. POLAK, 1971: Cytochemical evidence for the neural crest origin of mammalian ultimobranchial c-cells. *Histochemie* 27, 96-102
- PENEL, C.; C. SIMON, 1976: An approach to the problem of sampling and slicing in histology. *J. Microsc. Biol. Cell.* 26, 107-113
- PENEL, C.; B. ROGNONI; D. DURIEN; C. SUNION, 1981: Stereological analysis of thyroid follicle structure. *Experientia* 37, 1010-1012
- PENEL, C.; P. BASTIANI; B. ROGNONI, 1982: Correlation between thyroid-follicle fusion and structural modifications of the epithelial cells. A quantitative study in the adult rat. *Cell. Tiss. Res.* 225, 143-153
- PENG, T.C.; C. COOPER; P. PETRUSZ, 1975: Identification of c-cells in normal and goitrous rat thyroid. *Endocrinology* 97, 1537-1544

- PEPLER, W.; A.G.E. PEARSE, 1957: A histochemical study of the esterases of the rat thyroid and their behavior under experimental conditions. Brit. J. exp. Path. 38, 221-226
- PETKO, M., 1974a: The use of 1.9-dimethyl-methylene blue for the demonstration of thyroid c-cells. Stain. Technol. 49, 65-67
- PETKO, M., 1974b: The c-cells of the rat thyroid in different stages of postnatal ontogenesis. Acta Morph. Acad. hung. 22, 213-221
- PETKO, M., 1975: Morphological and histochemical changes of ultimobranchial follicles of the rat thyroid in the course of postnatal life. Acta Morph. Acad. hung. 23, 123-131
- PETKO, M.; G. RIGO; Z. VARGA, 1976: Quantitative changes of the c-cell population in the rat. Cell. Tiss. Res. 166, 541-522
- PILGRIM, C., 1970: Die parafollikulären Zellen der Schilddrüse. Dtsch. Med. Wschr. 19, 1074-1077
- PUNTRIANO G.; A. MEITES, 1951: The effects of continuous light or darkness on thyroid function in mice. Endocrinology 48, 217-24
- RAYMOND, N., 1932: The occurrence of parafollicular cells in the rabbit. Anat. Rec. 53, 355-365
- REDMOND, O., 1981: Miotic rate of rat thyroid follicular cells in vivo in response to a single injection of thyreotropin. Cell. Tiss. Kinet. 14, 625-631
- REMINGTON, R.; S.S. WELCH, 1937: The thyroid gland of the normal rat: size, dry matter and iodine content. Anat. Rec. 67, 367-376
- REYNOLDS, E.S., 1963: The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. J. Cell. Biol. 17, 208-212
- RIES, N.; N. ALLEGRETTI, 1965: Number and size of thyroid follicles in guinea pigs of different ages. Endocrinology 76, 329-331

- RIESCO, G.; A. TAUROG; P. LARSEN, 1976: Variations in the response of thyroid gland of rat to different low iodine diets. *Endocrinology* 99, 270-280
- RITZEN, M.; L. HAMMARSTRÖM; S. ULLENBERG, 1965: Autoradiographic distribution of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxytryptophan in the mouse. *Biochem. Pharmacol.* 14, 318-321
- ROGERS, W., 1927: The fate of the ultimobranchial body in the white rat. *Am. J. Anat.* 38, 349-377
- ROHR, H.P.; K. HASLER, 1968: The parafollicular cells of the thyroid gland as a possible site of production of thyrocalcitonin. *Experimentia* 24, 152-153
- ROST, M.; F. ROST, 1975: Storage granules of thyroid c-cells. A cytochemical and ultrastructural study. *Histochem. J.* 7, 307-320
- ROSZKIEWICZ, J., 1973: Morphogenesis of c-cell thyroid nodules formed due to chronic hypercalcaemia in rat. *Folia Histochem. Cytochem.* 12, 355-356
- ROSZKIEWICZ, J., 1974: Histologic and histochemical studies on c-cells in the thyroid gland in white rats. *Folia Morph.* 33, 177-189
- ROSZKIEWICZ, J., A. ROSZKIEWICZ, 1974: Comparative studies on the behavior of c-cells in the rat thyroid. *Folia Morph.* 33, 247-259
- ROTH, J.; M. RAVAZZOLA; L. ORCI, 1981: Application of the protein A-gold technique for electron microscopic demonstration of polypeptide hormones. *Endocrinology* 108, 247-253
- ROTHER, P., 1970: Fermenthistochemische Befunde am ultimobranchialen Körper des Pferdes und der Ratte. *Endokrinologie* 56, 92-96
- ROWETT, H., 1968: The Rat, as a Small Mammal. J. Murray London, 2nd Edition, 59-60
- SADDOK, C.; M. GAFNI; J. GROSS, 1978: Effect of iodine in the mouse thyroid in vivo. *Acta Endocrinol.* 88, 517-527

- SANDRITTER, W.; K. KLEIN, 1954: Über argyrophile Zellen in der Schilddrüse. Frankfurt. Z. Path. 65, 204-218
- SANDRITTER, W.; E. KUMMER; G. PILLAT; L. RÖWE, 1956: Zur Histochemie und Funktion der parafollikulären Zellen in der Schilddrüse. Klin. Wschr. 34, 871-872
- SATO, T., 1959: The postnatal histogenesis of the thyroid gland of golden hamster. Okajimas Folia Anat. Jpn. 33, 225-253
- SATO, T.; K. ISHIKAWA; A. AOI; J. KITO; S. SUGIYAMA, 1966: Electron microscopic observations on the development of the parafollicular cells from the ultimobranchial cyst in the thyroid gland of the mouse. Okajimas Folia Anat. Jpn. 42, 91-107
- SAWICKI, B., 1970: Adaptation of Solcia and Sampietro's method for stable metachromatic staining of c-cells. Folia Morph. 30, 404-409
- SAWICKI, B.; K. BAJKO, 1974: Introduction of double impregnation of Grimelius method. Folia Morph. 33, 45-51
- SAWICKI, B., 1975: Morphology and histochemistry of thyroid gland c-cells of young and adult guinea pigs. Acta Theriol. 20, 281-296
- SAWICKI, B.; M. KUCZYNSKI, 1977: Enzymatic markers of thyroid C-cells in some rodents. Folia Histochem. Cytochem. 15, 289-294
- SEECOF, D.F., 1927: The occurrence of mitochondria-rich and mitochondria-poor cells in the thyroid gland of man and animals. Amer. J. Path. 3, 365-383
- SEIBEL, H.R.; K.M. KNIGGE, 1972: A correlative study of ultrastructure and function of the thyroid gland of golden hamster. Acta Endocrinol. 69, 281-297
- SELJELID, R., 1967a: Endocytosis in thyroid follicle cells. A microinjection study of the origin of colloid droplets. J. Ultrastr. Res. 17, 401-420
- SELJELID, R., 1967b: Endocytosis in thyroid follicle cells III. J. Ultrastr. Res. 18, 1-24

- SELJELID, R., 1967c: Endocytosis in thyroid follicle cell VI. J. Ultrastruct. Res. 18, 479-488
- SELJELID, R.; K. NAKKEN, 1968: Endocytosis of thyroglobulin and release of thyroid hormon. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 106, 125-138
- SELJELID, R.; A. REITH; K.F. NAKKEN, 1970: The early phase of endocytocytosis in rat thyroid follicle cells. Lab. Invest. 23, 595-605
- SHELDON, H., J. Mc KENZIE, D. VAN NIMWEGAN, 1964: Electron microscopic autoradiography in mouse thyroid gland. J. Cell. Biol. 23, 200-205
- SHIROZU, M., 1981: Ultrastructural changes of the endocrine glands of rats treated with synthetic TRH or TRH. Kurume. Med. J. 28, 319-327
- SILBERBERG, R.; M. SILBERBERG, 1954: Radioiodine induced a thyroid joint disease in mice of different strains. Endocrinology 55, 535-542
- SILVERSTEIN, E., 1960: Thyroid function in various strains of mice. Am. J. Physiol. 199, 203-208
- SIMON, C.; B. DROZ, 1973: Quantitative distribution of bound iodine in the rat thyroid follicle. J. Physiol. 66, 51-64
- SINGH, A.; D. VILLENENUE, 1982: Ultrastructure of the thyroid glands of rats fed photomire: an 18 month recovery study. Toxicology 23, 309-319 ,
- SMITH, E.; M. CALHOUN, 1968: The Microscopic Anatomy of the White Rat. A Photographic Atlas, Iowa State University Press, 149-152
- SMITH, R.; W. SARKEY, 1940: Histological and quantitative study of age changes in the thyroid of the mouse. Endocrinology 27, 621-627
- SOLCIA, E.; R. SAMPIETRO, 1968: New methodes for staining secretory granules and 5-hydroxytryptamine in the thyroid c-cells. In: Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells. TAYLOR, S. (ed), Heinemann, London 1968, 127-132

- SOLCIA, E.; C. CAPELLA; G. VASSALLO, 1969: Lead-haematoxylin, a stain for endocrine cells. *Histochemie* 20, 116-126
- SPICER, S., 1965: Diamine methods for differentiating mucosubstances histochemically. *J. Histochem. Cytochem.* 13, 211-234
- STACHURA, J.; A.G.E. PEARSE, 1970: Thyroid-cells in experimental hyper- and hypomagnesaemia. *Virchows Arch. B* 5, 173-186
- STEIN, O.; J. GROSS, 1964: Metabolism of ^{125}J in the thyroid gland studied with electron microscopic autoradiography. *Endocrinology* 75, 787-798
- STERNBERGER, L.A., 1974: Immunocytochemistry. Prentice Hall Inc. New Jersey-New York, 25-28
- STOECKEL, M.; A. PORTE, 1970: Embryonic origin and secretory differentiation of the c-cells in foetal rat thyroid. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.* 106, 251-268
- STUDER, H.; R. FORSTER; A. CONTI, 1978: Transformation of normal follicles into thyrotropin refractory cold follicles in the aging mouse thyroid gland. *Endocrinology*, 102, 1576-1586
- STUX M.; B. THOMPSON; H. ISLER; A. LEBLOND, 1961: The light celles of the thyroid gland in the rat. *Endocriology* 68, 292-308
- SUGIYAMA, S., 1942: The development and fate of the ultimobranchial body in the mouse. *Jap. J. Med. Sci.* 2, 153-168
- SUGIJAMA, S., 1954: Studies of the histogenesis of the thyroid gland of the guinea pig. *Anat. Rec.* 120, 363-378
- SUNDER-PLASSMANN, P., 1939: Über neuro-hormonale Zellen des Vagusystems in der Schilddrüse. *Dtsch. Z. Chir.* 252, 210-223
- SUNDLER, F.; J. ALUMETS; R. HAKANSON, 1977: Somatostatin-immunreaktive cells in the thyroid gland. *Am. J. Pathol.* 88, 381-386

- SWARUP, K.; V.K. DAS, 1978: Calcitonin-cells and unusual follicle in four month old wistar rats. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 92, 212-221
- TAMURA, S.; H. FUJITA, 1981: Fine structural aspects on the cold follicles in the aged mouse thyroid. *Arch. Histol. Jpn.* 44, 177-188
- TANAKA, Y.; P. DE CAMILLI; J. MELDOLESI, 1980: Membrane interactions between secretion granules and plasmalemma in three exocrine glands. *J. Cell. Biol.* 84, 438-453
- TASHIRO, M., 1964: Electron microscopic studies of the parafollicular cells in the thyroid gland. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 39, 191-211
- THARAUD, D.; F. ROUAIS; M. CRESSANT; M. MOUKTAR, 1977: Intracellular localization of calcitonin in the c-cells of the rat. *Experientia* 33, 1085-1087
- THIELE, J., 1983: Morphometry on the rat thyroid gland. *J. Submicrosc. Cytol.* 15, 401-13
- THOMPSON, B.; H. ISLER; S. SARKAR, 1962: Effect of hypophysectomy and growth hormone on the light cells of thyroid gland. *Endocrinology* 70, 786-795
- TICE, L.; C. CREVELING, 1975: Electron microscopic identification of follicle epithelial cells. *Endocrinology* 97, 1123-1129
- TICE, L.; R.C. CARTER; S.H. WOLLMAN, 1976: Gap junction in thyroid epithelium of the rat. *Endocrinology*, 98, 800-801
- TOGARI, C.; S. SUGIYAMA, 1951: The developement and fate of the ultimobranchial body of the rabbit. *Okajimas Folia Anat. Jpn.* 23, 305-322
- TONUE, T.; W. TONG; V. STOLC, 1970: TSH-stimulation of hormone release from rat thyroid gland. *Endocrinology* 86, 271-277
- TRAMONTANO, D.; A. AVIVI; F. AMBESI-IMPIOMBATO; L. BARAK; B. GEIGER; J. SCHLESSNIGER, 1982: Thyrotropin induces changes in the morphology in cultured thyroid cells. *Exp. Cell. Res.* 137, 269-272

- TRIANAPHYLLIDIS, E.; J. VERNE, 1963: Morphological heterogeneity and functional heterogeneity of thyroid tissue. *Ann. Endocrinol.* 24, 39-47
- VAN DYKE, J., 1944: Behavior of ultimobranchial tissue in the postnatal thyroid gland: the origin of the thyroid cystadenomata in the rat. *Anat. Rec.* 88, 369-392
- VAN DYKE, J., 1959: The ultimobranchial body. In: Comparative Endocrinology. A. GORBMAN (ed). Wiley, New York, 320-339
- VAN NOORDEN, S.; J. POLAK; A.G.E. PEARSE, 1977: Single cellular origin of somatostatin and calcitonin in the rat thyroid gland. *Histochemistry* 53, 243-247
- VELICKY, J., 1970: Morphology of parafollicular cells. I. Observations in the thyroid gland of some rodents. *Folia Morph.* 18, 389-395
- VELICKY, J., 1971a: Morphology of the parafollicular cells. II. Observation in the rabbit thyroid. *Folia Morph.* 19, 97-104
- VELICKY, J., 1971b: Morphology of the parafollicular cells. III. Experimental hyper- and hypocalcaemia. *Folia Morph.* 19, 105-111
- WASSERMANN, D., 1976: Multiple rough endoplasmatic cisternae in c-cells. *Cell. Tiss. Res.* 170, 89-94
- WATZKA, M., 1933: Vergleichende Untersuchungen über den ultimobranchialen Körper. *Z. Mikr. Anat. Forsch.* 34, 485-533
- WECHBANJONG, N.; P. Mc MILLAN; A. DALGLEISCH, 1979: Influence of development on the number of calcitonin containing cells in the mouse thyroid. *Am. J. Anat.* 154, 477-484
- WELSCH, U.; F. FLITNEY; A.G.E. PEARSE, 1968: The fine structural localisation of acetylcholinesterase in rabbit thyroid c-cells. In: Calcitonin. Proc. Symp. Thyrocalcitonin and the C-cells. TAYLOR, S. (ed), Heinemann, London 1968, 167-179

- WELSCH, U.; A. PEARSE, 1969: Electron cytochemistry of BuChE and AChE in thyroid and parathyroid c-cells under normal and pathological conditions. *Histochemie* 17, 1-10
- WELSCH, U.; F. FLITNEY; A.G.E. PEARSE, 1969: Comparative studies on the ultrastructure of the thyroid parafollicular cells. *J. Microsc.* 89, 83-94
- WELSCH, U., 1972: Die Entwicklung der C-Zellen und des Follikel epithels der Säugerschilddrüse. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 46, 1-51
- WETZEL, B.K.; S.S. SPICER; S.H. WOLLMAN, 1965: Changes in fine structure in rat thyroid cells following thyrotropin administration. *J. Cell. Biol.* 25, 593-618
- WETZEL, B.K.; S.H. WOLLMAN, 1969: Fine structure of a second kind of thyroid follicle in the C₃H mouse. *Endocrinology* 84, 563-578
- WISSIG, S.L., 1960: The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland, the fine structure of the gland in the normal rat. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 7, 419-430
- WISSIG, S.L., 1962: The fine structure of parafollicular cells of the rat thyroid gland. In: *The 5th International Congress for Electron Microscopy*. BREESE, S. (ed), Academic Press. New York, 12-23
- WISSIG, S.L., 1963: The anatomy of secretion in the follicular cells of the thyroid gland II. The effect of an acute thyrotrophic hormone stimulation on the secretory apparatus. *J. Cell. Biol.* 16, 93-98
- WOLLMAN, S.H.; F. REED, 1959: Transport of radioiodine between thyroid gland and blood in mice and rats. *Am. J. Physiol.* 196, 113-120
- WOLLMAN, S.H.; S. SPICER; M. BURSTONE, 1964: Localisation of esterase and acid phosphatase in granules and colloid droplets in rat thyroid epithelium. *J. Cell. Biol.* 21, 191-201
- WOLLMAN, S.H.; P. NEVE, 1971a: Ultimobranchial follicles in the thyroid glands of rats and mice. *Rec. Prog. Horm. Res.* 27, 213-234

- WOLLMAN, S.H.; P. NEVE, 1971b: Postnatal development and properties of the ultimobranchial follicles in the rat thyroid. *Anat. Rec.* 171, 247-258
- WOLLMAN, S.H.; J.E. LOEWENSTEIN, 1973: Colloid droplets and apical vesicle production and membrane turnover during thyroglobulin secretion and resorption. *Endocrinology* 93, 248-252
- WOLLMAN, S.H.; S. HILFER, 1977: Embryologic origin of various epithelial cell types in the thyroid gland of the rat. *Anat. Rec.* 189, 467-478
- WOLLMAN, S.H.; S. HILFER, 1978: Embryologic origin of the various epithelial cell types in the second kind of T-follicle in C₃H-mouse. *Anat. Rec.* 191, 111-122
- WOLLMAN, S.H., 1980: Structure of the thyroid gland. In: *The thyroid gland*. De VISSCHER, M. (ed) Raven Press, New York, 1-20
- YAGIZAWA, T., 1956: The follicular pattern in the thyroid gland of maturing and mature mammals. *Okajima Folia Anat. Jpn.* 29, 93-115
- YAMEDA, T.; S. TINO; M. GREER, 1961: Comparison of the effect of hypophysectomy of thyroid function. *Endocrinology* 69, 1-12
- YAMEDA, Y.; S. ITO; Y. MATSUBARA, 1977: Immunohistochemical demonstrations of somatostatin-containing cells in rat thyroid. *J. Exp. Med.* 122, 87-92
- YEE, J.A.; D.L. WILBUR, 1978: Ultrastructure of thyroid follicular cells following infusion of thyrotropin-releasing hormone. *Am. J. Anat.* 151, 145-151
- YOSHIMURA, F.; T. TONETSU; M. NAKAMURA, 1962: Hormonal regulation of parafollicular cells in thyroid glands. *Endocrinol. Jpn.* 9, 284-290
- YOUNG, B.A.; C. LEBLOND, 1963: The light cells as compared to the follicular cells in the thyroid gland of the rat. *Endocrinology* 73, 669-686
- YOUNG, B.A., 1981: What name for the second thyroid cells? *Med. Hypotheses* 7, 633-637

- YOUNG, B.A.; M. BAKER, 1982: The ultrastructure of rat thyroid glands under experimental conditions in organ culture. *J. Anat.* 135, 407-412
- ZABEL, M., 1973: Histochemical markers of thyroid c-cells in rats. *Folia Morph.* 32, 85-88
- ZABEL, M., 1982: Ultrastructural immunocytochemical localisation of calcitonin in the c-cells of the rat thyroid. *Histochemistry* 75, 419-424
- ZABEL, M., 1983: Ultrastructural localization of calcitonin in control and stimulated thyroid c-cell of the rat. *Histochemistry* 77, 269-273
- ZABEL, M., 1984: Parafollicular cells of the rat thyroid gland after treatment with Vit. D. *Acta. Anat.* 118, 18-22
- ZECHEL, G., 1933: Observations on the follicular cycle and on the presence of the macrothyreocytes in the thyroid. *Anat. Rec.* 56, 119-130
- ZELANDER, T.; S. KIRKEBY, 1976: Histochemical and electron microscopical evidence for cyst-like structures in the thyroid gland of guinea-pig. *J. Ultrastr. Res.* 57, 223-228
- ZELANDER, T.; S. KIRKEBY, 1977: Fine structure of the ultimobranchial cysts in the thyroid of adult guinea pig. *Cell. Tiss. Res.* 183, 343-351
- ZELANDER, T.; S. KIRKEBY, 1978a: The luminal surface of thyroid cyst in SEM. *Am. J. Anat.* 151, 307-311
- ZELANDER, T.; S. KIRKEBY, 1978b: A survey of the fine structure of ultimobranchial tissue in the thyroid of the adult guinea pig. *Cell. Tiss. Res.* 183, 343-351
- ZELIGES, J.; S.H. WOLLMAN, 1981: Ultrastructure of cytokinesis in thyroid gland in vivo. *J. Ultrastr. Res.* 75, 291-299
- ZIMMERMANN, H.; D. EMRICH, 1970: Comparison of thyroid morphology with functional data in experimental altered thyroid activity in the rat. *Verh. dtsch. Ges. Path.* 54, 367-371

Abb.	Abbildung
aER	agranuläres Endoplasmatisches Retikulum
α -GPD	α -Glycerophosphat-Dehydrogenase
APUD-Zellen	"Amine precursors uptake and decarboxylation cells"
AR-Zelle	Zelltyp im S-Follikel der Maus, der eine Fülle von agranulären Retikulum enthält
AU-Zelle	Zelltyp im S-Follikel der Maus mit typischen Fibrillenbündeln
C ₅₇ -Maus	Maus-Rasse
ChE	Cholinesterase
DBA-Maus	Maus-Rasse
DOPA	3,4-Dihydroxyphenylalanin
dw-mouse	dwarf-mouse (Zwergmausrasse)
ELMI	Elektronenmikroskop
5-Hydroxytryptophan	Vorstufe von Serotonin
IN-Zelle	"invaginated-nuklei-cell", Zelltyp mit charakteristisch eingekerbten Nukleus
IR-Zelle	"Immunreaktive"-Zelle
IR	Immunreaktivität
LIMI	Lichtmikroskop
OsO ₄	Osmiumtetroxid
PAS-Reaktion	Periodic-acid-Schiff-Reaktion
P-Zelle	Parafollikuläre Zelle
gER	granuläres Endoplasmatisches Retikulum
SD	Succinat-Dehydrogenase
SEM	Scanning-Electron-Microscop
SPh	Elektronen-Rastermikroskop
S-Zelle	Saure Phosphatase
	Zelltyp im S-Follikel von Maus und Meerschweinchen
T ₃	Trijodthyronin
T ₄	Thyroxin
TEM	Transmission-Electron-Microscop
TRF	Thyrotropic Releasing Factor
TSH	Thyreotropes Hormon
U-Zelle	Zelltyp im S-Follikel der Ratte, Zelle ultimobranchialen Ursprungs

Herrn Prof. Dr. H.-G. Liebich möchte ich für die Überlassung des Themas, die verständnisvolle, freundliche und stets hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen herzlichen Dank sagen.

LEBENS LAUF

Name: Marion Ingrid Bergmann geb. Junghändel

geboren: 10.03.1960 in Mannheim

Eltern: Friedo Junghändel, Herta Junghändel
geborene Kannegießer

1967-1970: Besuch der Pestalozzi Grundschule, Mannheim

1970-1976: Besuch des Liselotte-Gymnasiums, Mannheim

1976-1979: Besuch des Helene-Lange-Gymnasiums, Mannheim

1979: Erlangen der Allgemeinen Hochschulreife

1979-1985: Studium der Tiermedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität, München.

1985: Tierärztliches Staatsexamen und Approbation

1985: Beginn mit den Arbeiten für die vorliegende
Dissertation am Institut für Anatomie, Histologie und Embryologie der tierärztlichen
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität,
München.

